O R S A Y

N° d'ordre

U N I V E R S I T E D E P A R I S - S U D

C E N T R E D ' O R S A Y

T H E S E

présentée pour obtenir le grade

de Docteur ès-Sciences Physiques

par

Catherine LAZARE, née PAPADAKIS

Synthèses de produits naturels à l'aide de la réaction de Wittig .

Soutenue le 14 Mai 1982 devant la Commission d'Examen

M. M. FETIZON Président

M. GOLFIER Rapporteur

J. POISSON

J. Y. LALLEMAND

H. E. AUDIER

O R S A Y

N° d'ordre : 2581

U N I V E R S I T E D E P A R I S - S U D

C E N T R E D ' O R S A Y

T H E S E

présentée pour obtenir le grade

de Docteur ès-Sciences Physiques

par

Catherine LAZARE, née PAPADAKIS

Synthèses de produits naturels à l'aide de la réaction de Wittig .

Soutenue le 14 Mai 1982 devant la Commission d'Examen

M. M. FETIZON Président

M. GOLFIER Rapporteur

J. POISSON

J. Y. LALLEMAND

H. E. AUDIER

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

A Laetitia,

A Ion .

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41543522_0017

Ce travail a été effectué au Laboratoire de Synthèse Organique de l'Ecole Polytechnique à PALAISEAU, sous la direction de Monsieur le Professeur M. FETIZON . Je lui exprime ici ma vive reconnaissance pour la confiance qu'il m'a continuellement témoignée .

La dernière petite partie de ce travail a été effectuée au Laboratoire du Professeur Paul de MAYO à LONDON, Ontario, Canada . Je tiens à le remercier vivement pour l'occasion qu'il m'a donné de travailler sur un domaine aussi passionnant .

Que Messieurs les Professeurs M. GOLFIER, J. POISSON, Messieurs H. E. AUDIER, J. Y. LALLEMAND, Maîtres de Recherche au C.N.R.S., qui ont accepté de juger ce travail, veuillent bien trouver ici l'expression de mes sincères remerciements .

Je fais une place particulière au Docteur S. LAZARE qui a guidé une grande partie de ce travail et dirigé la synthèse de prostaglandine .

Je remercie également le Docteur G. ARANDA qui a enregistré très aimablement les spectres de R.M.N. ^{13}C .

Je tiens à remercier le Docteur J. P. FLAMENT qui a contribué à la mise au point du manuscrit avec beaucoup de gentillesse .

Je remercie tous mes camarades de laboratoire pour l'amabilité dont ils ont fait preuve à mon égard .

Je remercie très vivement Madame I. BESSON d'avoir dactylographié ce mémoire avec tant de soin et de patience .

P A R T I E I

Introduction 1

I . SYNTHESES DE PHEROMONES 5

I . A Mise au point sur la réaction de WITTIG 7

1 . Définition d'un ylure 8

2 . Classification des ylures 9

3 . Historique de la sélectivité 10

4 . Travaux de VEDEJS 12

5 . Conclusion 13

I . B Applications à la synthèse de phéromones d'insectes 14

1 . Synthèse de la phéromone du Lépidoptère Tussock 17

2 . Synthèse de la phéromone du Lépidoptère du Pin Empereur 18

II . SYNTHESES DE COMPOSES PORTEURS D'AROME 21

II . A Synthèses du nonadiénol 20 et du dodecadiénoate d'éthyle 23 23

1 . Bibliographie 23

2 . Synthèse 24

II . B Synthèse de la lactone du jasmin 26

1 . Bibliographie 27

2 . Tentative de cyclisation de l'acide décadiène-5,7 oïque 29

3 . Synthèse de la lactone du jasmin par réaction de WITTIG 35

III . SYNTHESE DE PROSTAGLANDINE 41

Introduction 43

1 . Bibliographie 46

2 . Cyclisation sélective de dienes 1,6 47

3 . Synthèse du triénol 62 49

4 . Photocyclisation du triénol 62 et stéréochimie de la chaîne ω 50

5 . Synthèse de la chaîne ω 53

6 . Conclusion 55

Références 57

Partie Expérimentale 63

PARTIE II

Photo-oxydation des hydrocarbures aromatiques polycycliques (H.A.P.) 95

Introduction 97

1 . Interactions entre états excités d'H.A.P. et oxygène moléculaire 98

2 . Définition de notre approche 100

3 . Résultats 101

4 . Références 105

5 . Surface Photochemistry : The Photo-chlorination or aromatic hydrocarbons with ferric chloride on alumina . 107

I N T R O D U C T I O N

Tous les composés qui ont fait l'objet de synthèses dans ce travail (Tableau I) se rattachent [1] par l'analogie de leur biosynthèse [2], à la famille des acides gras .

Les acides gras peuvent subir des processus de modification secondaire tels que : déshydrogénation, raccourcissement de chaîne, alcoylation, oxygénation, cyclisation, etc... Cela peut conduire à des produits aux propriétés très diverses connues, les phéromones (1 et 2), les composés porteurs d'arome (3 à 6) et les prostaglandines (7 est un analogue) . Il n'est donc pas étonnant de retrouver les mêmes sous-structures dans les composés 1 à 7, à savoir une chaîne aliphatique porteuse d'une double liaison de géométrie Z (de l'allemand : zusammen) .

Malgré les nombreuses synthèses d'oléfines [3], seules deux méthodes [4] présentent la haute stéréosélectivité nécessaire à l'élaboration de doubles liaisons disubstituées à géométrie cis .

La première est l'hydrogénation catalytique d'une triple liaison par la méthode de LINDLAR [5] (1952) qui a déjà trouvé de nombreuses applications . Un des avantages de la méthode est que la triple liaison peut être facilement incluse dans une chaîne par alcoylation d'un alcyne vrai .

La seconde méthode, dont l'application stéréosélective s'est développée plus récemment, utilise la réaction (de WITTIG) d'un ylure de phosphore sur un aldéhyde à basse température dans des conditions bien déterminées qui seront précisées dans le chapitre I .

Les aldéhydes précurseurs sont rassemblés au Tableau II, colonne II . Les synthèses des composés 1 à 5 et 7 utilisent la réaction de WITTIG sur des lactols, comme suggéré par une des premières synthèses de prostaglandin par COREY [6] (1969) .

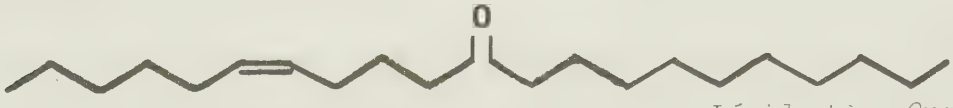
Les lactols monocycliques [7] 8 et 9 sont très facilement obtenus, soit par réduction [8] de lactones très courantes comme la γ-butyrolactone et la δ-valérolactone, soit par addition d'eau sur le dihydrofuranne et le dihydropyranne .

L'aldéhyde lactone 10 a fait l'objet d'étude synthétique développée au chapitre II .

Le lactol bicyclique 11 a été préparé par une méthode photochimique originale exposée au chapitre III .

T A B L E A U I

Phéromones d'insectes

1 

Lépidoptère *Orgyia pseudotsugata* du pin Douglas [9]

2

Lépidoptère *Malacosoma Californica* [10]

Produits porteurs d'arome

3

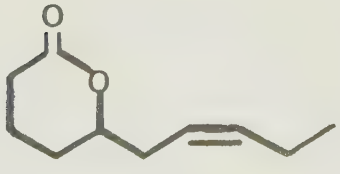
Constituant de l'essence de violette [11]

4

Constituant de l'essence de poire Williams [12]

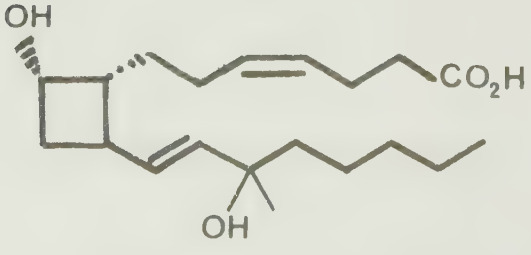
5

Analogue de 4

6 

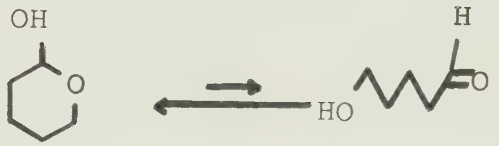
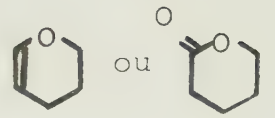
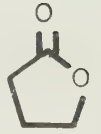
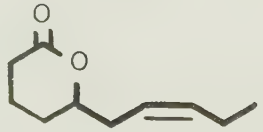
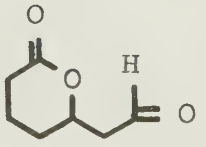
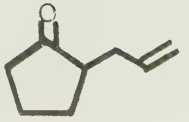
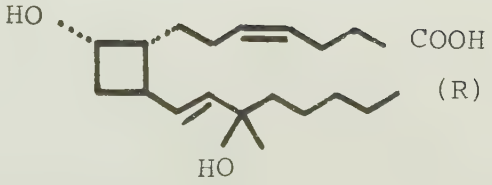
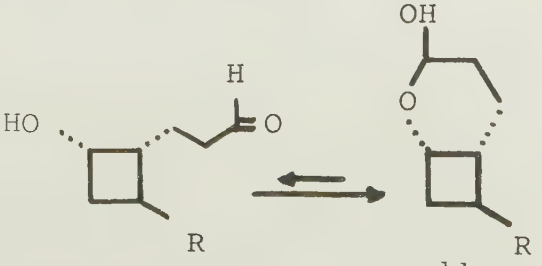
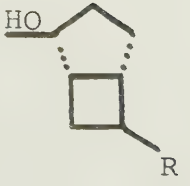
Lactone du jasmin [13]

Prostaglandines (analogue 7)

7 

11 nor, PGF_{2a}

TABLEAU II

	Composé cible	Précurseur	Produit de départ
1		 8	
2			
5			
3		9	
4			
6		 10	
7		 11	

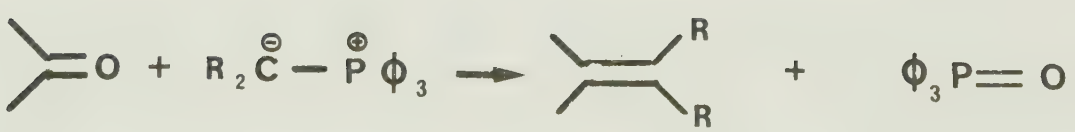
I SYNTHESES DE PHEROMONES

I . A . MISE AU POINT SUR LA REACTION DE WITTIG

Although our results do not rule out betaines as transient intermediates, we believe that historical tradition is the primary remaining basis for the widespread assumption that betaines are key intermediates in the Wittig reaction .

E. VEDEJS

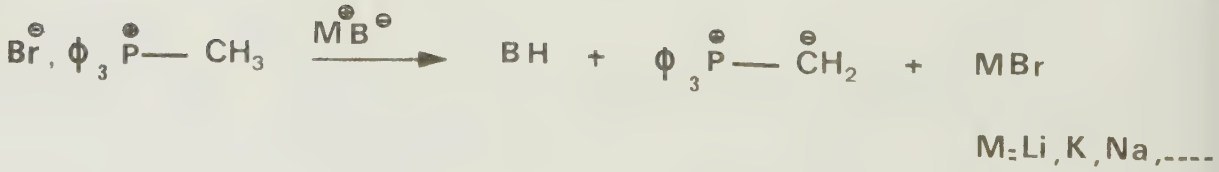
Dans la réaction de WITTIG, un carbonyle réagit avec un ylure de phosphore pour donner une oléfine suivant la réaction globale :



1 . DEFINITION D'UN YLURE

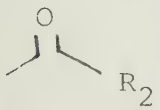
Un ylure est un composé de formule $R_3\overset{\oplus}{X}-\overset{\ominus}{C}R_2$ où X peut être principalement P, N, S, bien que d'autresylures soient connus (X = As, Se, etc...) . Les atomes X possédant une orbitale d vide et accessible (P et S) peuvent stabiliser le carbanion voisin en acceptant une partie de la charge, ce qui permet d'écrire les formes limites suivantes :

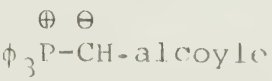
Les ylures de phosphore sont les plus stables de la série et leur réactivité est essentiellement due au caractère nucléophile du carbanion . Ils sont préparés par action d'une base sur des sels de phosphonium suivant la réaction :

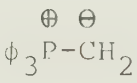


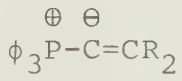
Classification des ylures suivant leur réactivité [23]

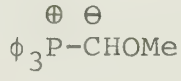
ès réactifs

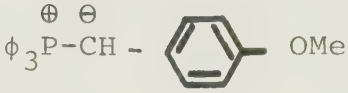
RCHO
et


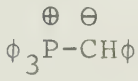


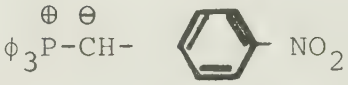


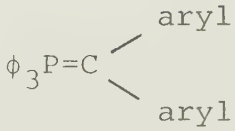




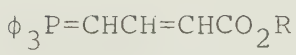


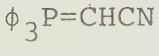


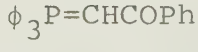


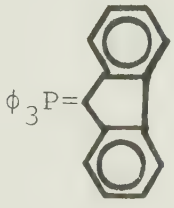


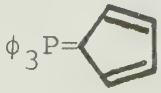
RCHO
et
exceptionnel-
lement
R_1R_2CO



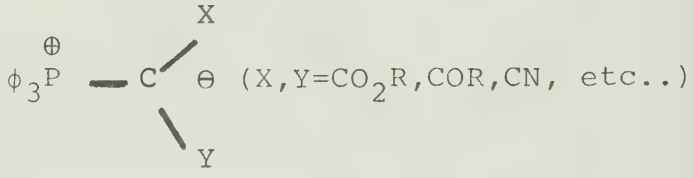








on réactifs



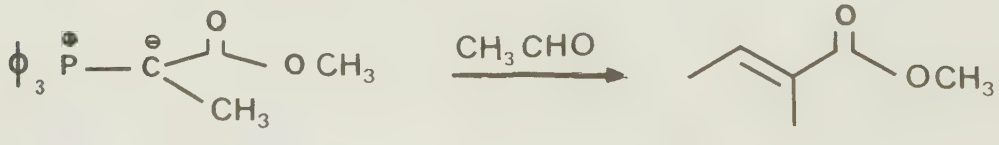
Lorsque l'on traite un aldéhyde par un ylure de phosphore monosubstitué, on obtient une oléfine disubstituée qui peut présenter une géométrie cis ou trans . Bien que le trans soit naturellement le produit le plus stable, dans certaines conditions qui seront précisées plus loin, la réaction de WITTIG conduit à l'isomère cis, moins stable .

3 . HISTORIQUE DE LA STEREOCHIMIE DE LA REACTION DE WITTIG

Quelques années après sa découverte [14] (1953) la méthode de WITTIG devint un outil de choix pour la synthèse d'oléfines [15-22] . Actuellement elle est encore intensivement utilisée (voir les revues de GOSNEY et ROWLEY [23] et K. B. BECKER [24] (1980)) . La réaction conduisant à une oléfine disubstituée peut donner deux isomères : cis et trans . Jusqu'en 1957, il fut considéré que la réaction conduisait à un mélange équimolaire . Puis BOHLMANN [25] découvrit que dans certains cas les ylures de phosphore donnaient un excès d'isomère le moins stable .

SHEMYAKIN et collaborateurs, à partir de 1963, cherchèrent dans un but préparatif [26-28] à améliorer la sélectivité-cis .

Entre temps (1961), le premier cas de sélectivité inverse a été signalé par HOUSE et RASMUSSON [29] avec un ylure stabilisé, conduisant à un ester αβ insaturé ; le composé trans est majoritaire .



La synthèse d'oléfine trans à partir des ylures stabilisées a été généralisée plus tard [30], par M. SCHLOSSER (1970) qui précisa aussi les conditions expérimentales permettant d'obtenir la sélectivité cis maximum :

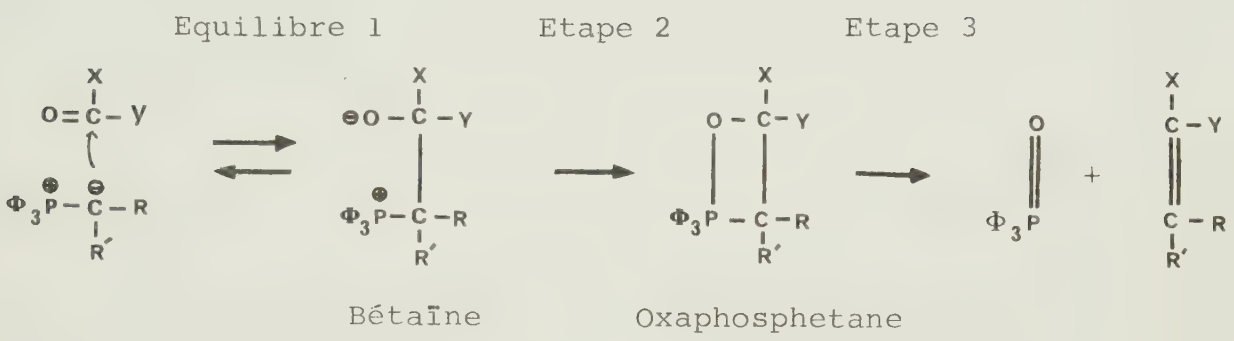
- basse température
- absence de sel de lithium .

Il est à noter que ces conditions ont été déterminées empiriquement .

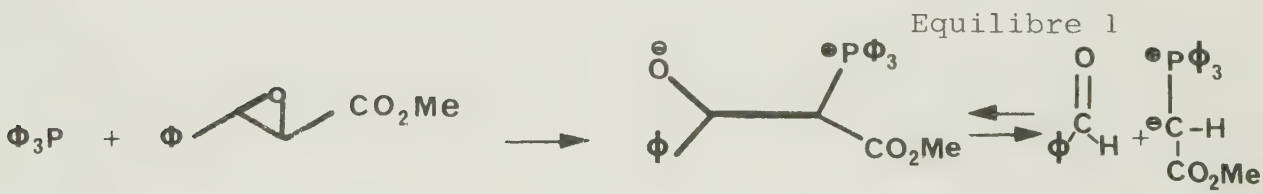
Il fut alors admis que le mécanisme fait appel à trois étapes élémentai-

res, avec deux espèces intermédiaires :

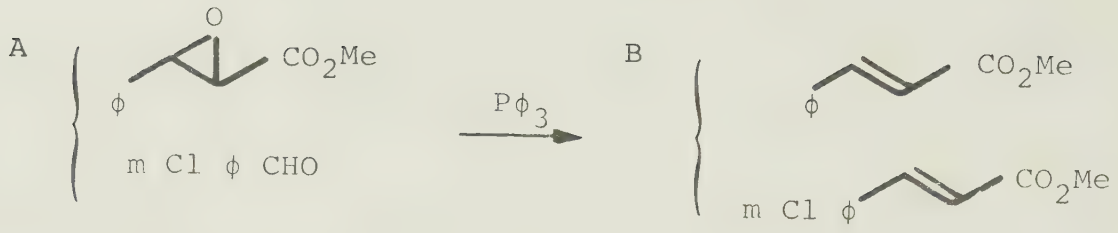
MECANISME (1970)



L'existence et la réversibilité de l'étape 1 a été établie dans le cas d'ylure stabilisé [32] : la bétaïne peut être obtenue par réaction de la triphényle phosphine sur un époxyde selon la réaction :



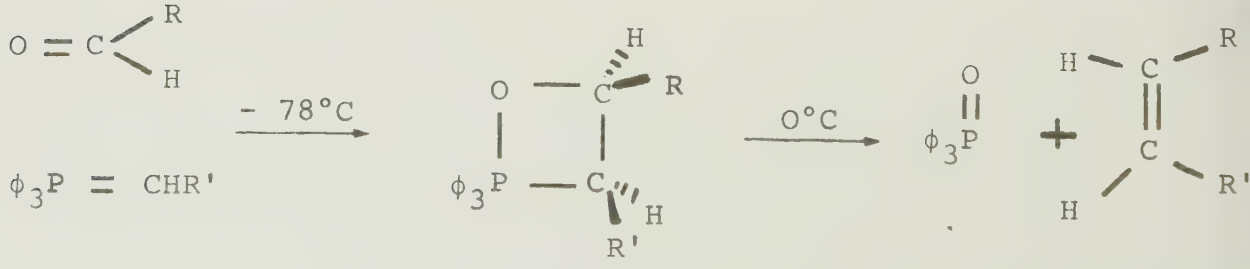
L'existence de l'équilibre 1, introduit, dans le milieu, de l'ylure qui peut réagir sur tout autre aldéhyde que le benzaldéhyde . C'est ainsi que le mélange A, traité par $P\phi_3$, conduit au mélange d'oléfines B .



Dans le cas des ylures non stabilisés, l'existence de l'équilibre 1 a été infirmé par les récents travaux de VEDEJS (1981) [33], initiés par des observations de 1973 [34] . A - 78°C, dans les conditions "Salt free", le seul intermédiaire observable (98 %) par R.M.N. du phosphore 31 est l'oxaphosphetane . Les deux premières étapes sont simultanées .

4 . TRAVAUX DE VEDEJS [33,34,35]

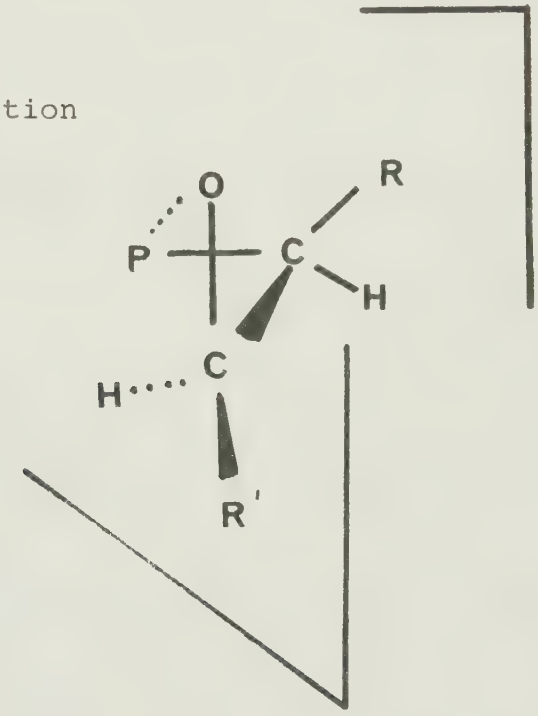
A - 78°C, dans les conditions "Salt free", le seul intermédiaire observable (98 %) par R.M.N. du phosphore 31 est l'oxaphosphetane . Les étapes 1 et 2 du mécanisme invoqué ci-dessus seraient donc simultanées et selon des calculs ab-initio [36] l'attaque de l'ylure sur l'aldéhyde pourrait être concertée :



Oxaphosphetane
(R.M.N. ^{31}P)

La décomposition de l'oxaphosphetane en oléfine et en oxyde triphénylphosphine a lieu vers 0°C . La stéréosélectivité-cis est donc obtenue au cours de la première étape et elle n'est pas modifiée par réaction d'un sel de lithium sur l'oxaphosphetane . VEDEJS l'interprète en faisant appel à un état de transition dans lequel le plan de l'aldéhyde serait incliné par rapport au plan de l'ylure ; ceci permettrait l'éloignement maximum des groupements R et R', sur la base de considération d'encombrement stérique, puisqu'un accroissement de volume de R ou R' augmente la sélectivité .

Etat de transition



5 . CONCLUSION

Bien que les résultats de VEDEJS bousculent l'interprétation mécanistique de la réaction de WITTIG, les règles empiriques définies par SCHLOSSER pour obtenir la sélectivité-cis restent toujours valables .

I , B , APPLICATION A LA SYNTHESE DE PHEROMONES D'INSECTES

Les phéromones d'insectes et en particulier les hormones sexuelles sont en général des composés volatils rejetés dans l'environnement par l'un des individus des deux sexes et ayant pour but d'attirer l'autre . La perspective d'applications nombreuses a fait se développer récemment cette branche de la synthèse des produits naturels comme en témoignent de nombreuses revues [37-47] .

Les deux phéromones synthétisées sont :

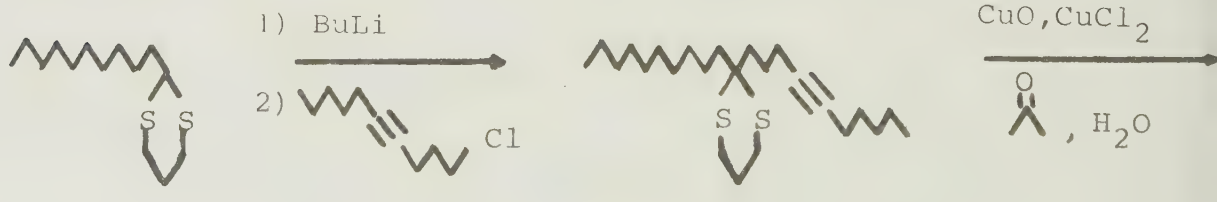
a - la phéromone 1 du Lépidoptère du Pin Douglas [9] *(Orgyia pseudotsugata)* Cet insecte, dont la multiplication est très rapide a été plusieurs fois responsable d'importants ravages dans les forêts d'Amérique du Nord [48] . Aussi l'évolution de sa population est constamment surveillée à l'aide de pièges à phéromone .

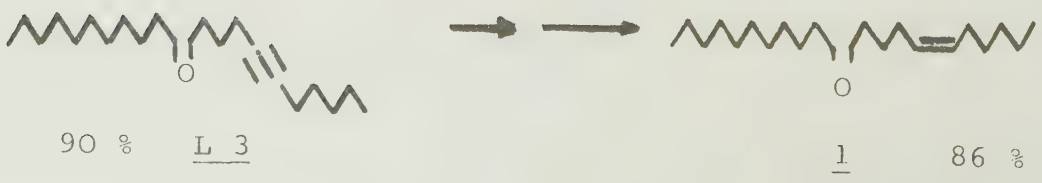
b - la deuxième 2 est la phéromone [10] du Lépidoptère *Nudaurelia cytherea* qui est aussi un défoliateur du Pin Empereur localisé en Afrique du Sud . Pour les mêmes raisons il y eut un besoin de préparer cette phéromone pour pouvoir constituer des pièges de surveillance .

1 . SYNTHESE DE LA PHEROMONE DU LEPIDOPTERE TUSSOCK

B i b l i o g r a p h i e

a - Synthèse de SMITH [49] (1975)

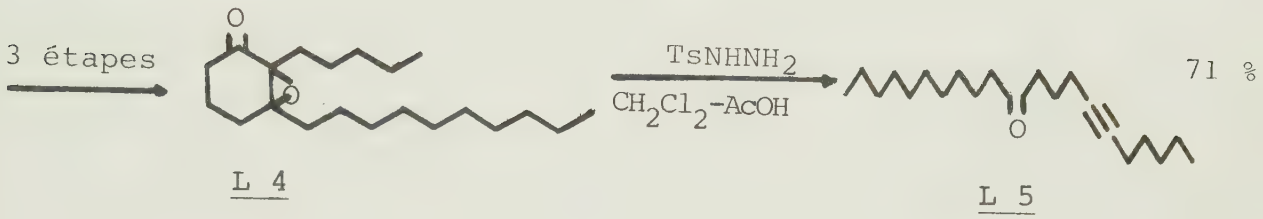




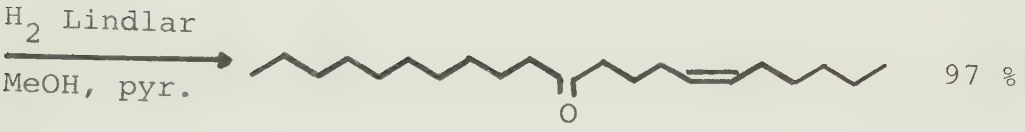
90 % L 3 1 86 %

b - Synthèse de KOCIENSKI [50] (1976)

Elle utilise le réarrangement d'ESCHENMOSER d'une époxycétone L 4 cyclique en cétone acétylénique aliphatique :

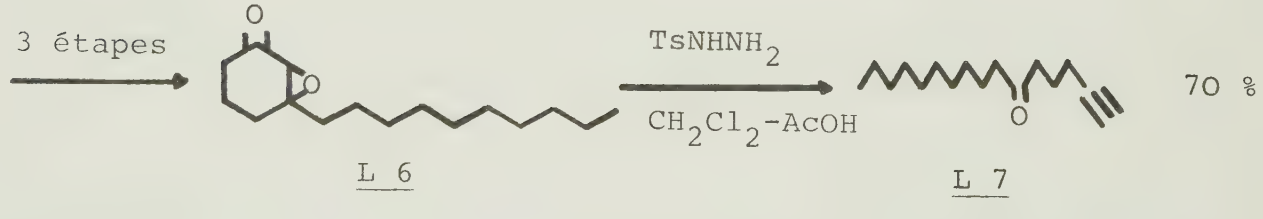


L 4 L 5

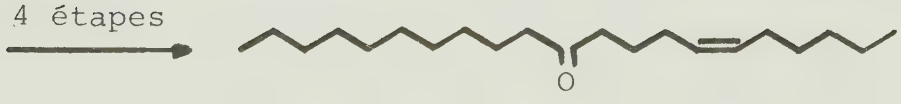


1

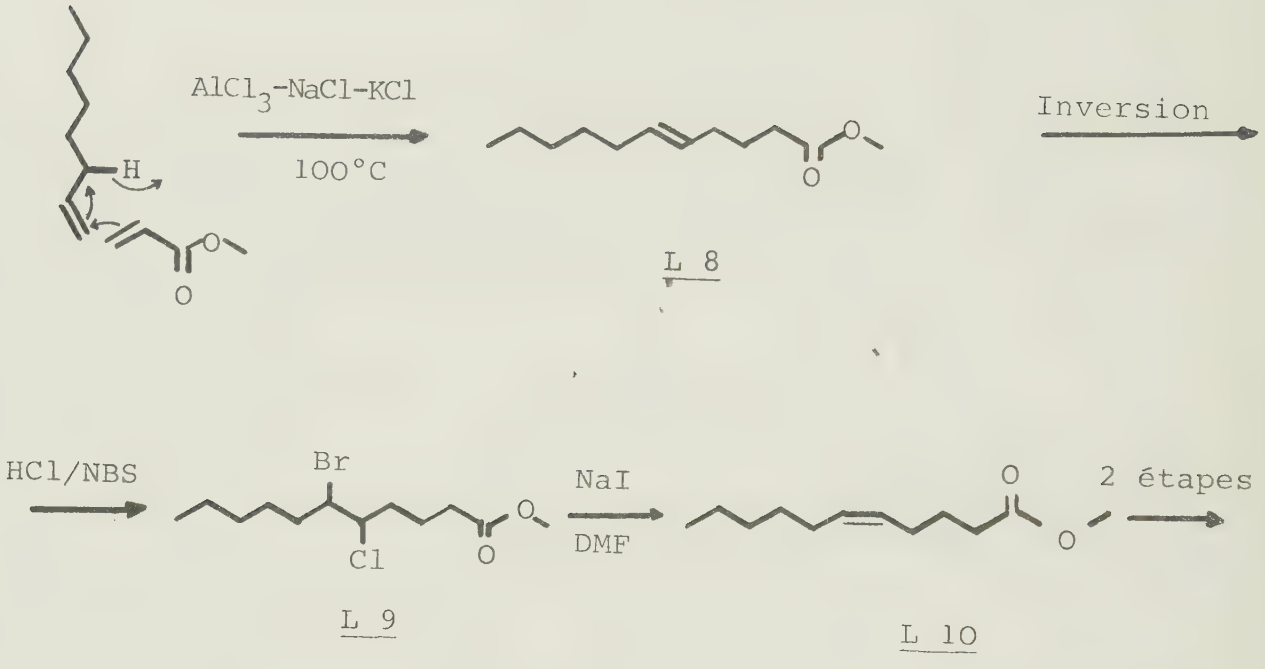
c - Synthèse de MORI [51] (1977)



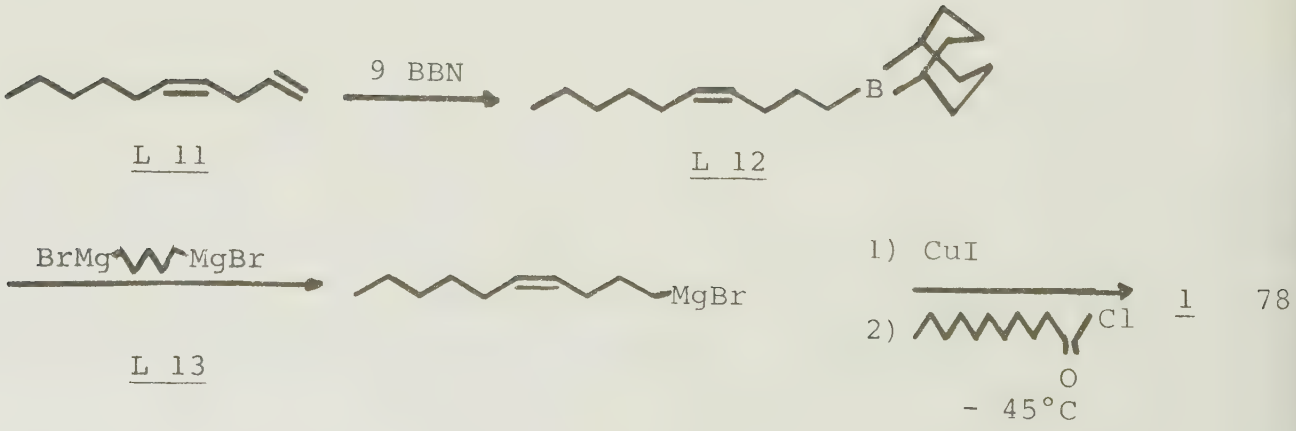
L 6 L 7



d - Synthèse de LJUNGQVIST [52] (1978)

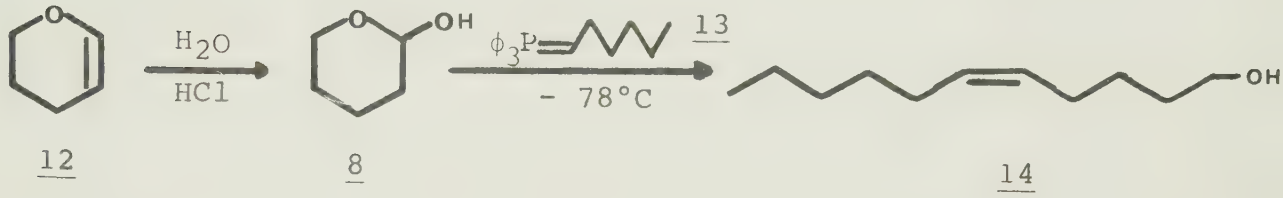


e - Synthèse de MURAHASHI [53] (1979)



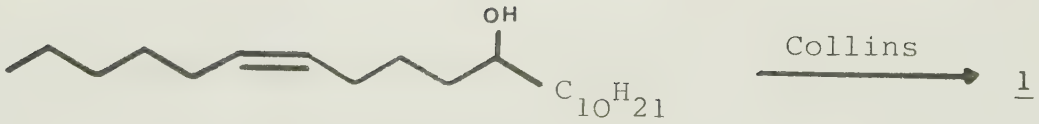
1 . SYNTHESE DE LA PHEROMONE DU LEPIDOPTERE TUSSOCK *(Orgyia pseudotsugat*
[54] (1978)

A l'occasion de cette synthèse, nous avons pu déterminer la stéréosélectivité de la réaction de WITTIG par des moyens physiques :



12 8 14

15



16 1

L'hydroxy-2 tétrahydropyranne 8 a été obtenu par addition d'eau sur le dihydropyranne [55] 12 . L'ylure 13 a été préparé dans le THF et sous atmosphère inerte à partir du bromure de n-hexyltriphénylphosphonium, par réaction avec le tertiobutylate de potassium . L'addition du composé 8 se fait à - 78°C et après 0,5 h à - 78°C, 0,5 h à 0°C et 1 h à température ambiante, l'extraction conduit à 60 % de Z-oléfine 14 qui a été caractérisée comme suit :

1) L'effet Raman dû à la vibration d'élongation de la double liaison correspond à une fréquence de 1652 cm^{-1} caractéristique d'une double liaison-cis

(l'isomère trans est caractérisé par une fréquence plus élevée : 1674 cm^{-1}) [56] .

2) Les déplacements chimiques des carbones allyliques en R.M.N. du carbone 13 : 26,76 ppm et 27,03 ppm sont caractéristiques d'une oléfine cis, (ceux d'oléfines trans sont à 33 ppm [57,58]) .

3) Les isomères cis et trans ont été effectivement séparés en C.L.H.P. et chromatographie en phase gazeuse . Pour prouver que le produit minoritaire (environ 2 %) était bien l'isomère trans, la réaction de WITTIG a été répétée dans des conditions moins sélectives :

1/ en utilisant le butyl-lithium comme base et

2/ la réaction se faisant à température ambiante .

Un accroissement notable du produit minoritaire a été enregistré par C.L.P.H. et G.C. (20 %) . De plus le spectre Raman du mélange fit apparaître une nouvelle bande (1671 cm^{-1}) indiquant une présence plus importante de l'isomère trans .

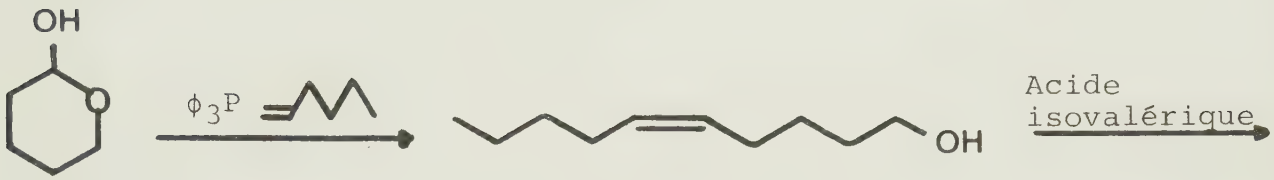
L'oxydation de l'alcool 14 par le réactif de COLLINS [59] (CrO_3-pyridine) conduit à l'aldéhyde 15 (95 %) . La réaction du magnésien du bromure de décyle donna quantitativement l'alcool 16 qui fut oxydé par le réactif de COLLINS en cétone 1 . La phéromone obtenue a montré les mêmes caractéristiques physiques que celles décrites dans la littérature [49] .

2 . SYNTHESE DE LA PHEROMONE [10] DU LEPIDOPTERE DU PIN EMPEREUR

Jusqu'à ce jour, aucune synthèse de ce composé n'a été décrite :

2

A partir de notre alcool 17, il était très facile d'y accéder, puisque 2 en est l'ester de l'acide isovalérique :



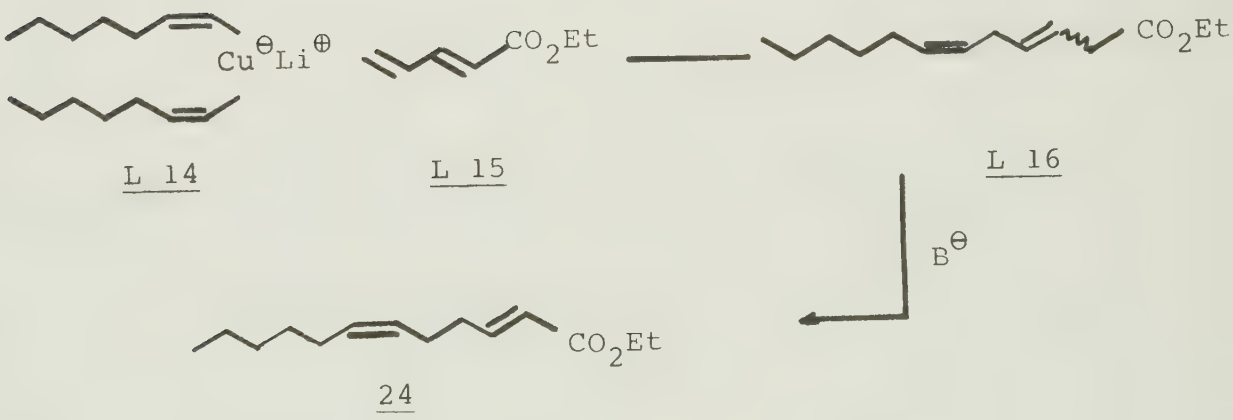
8 17

II SYNTHESES DE COMPOSES PORTEURS D'AROME

II.A. SYNTHESES DU NONADIENOL 20 ET DU DODECADIENOATE D'ETHYLE 23

1. BIBLIOGRAPHIE

La synthèse de diènes aliphatiques dont les géométries des deux doubles liaisons isolées sont différentes, peut être réalisée grâce à deux réactions de WITTIG, successives et de stéréosélectivité contraire . Les synthèses du nonadiene-2(E)6(Z)ol 21 et du dodecadiène-2(E),6(Z)oate d'éthyle 24 en sont un exemple . L'alcool 21 est responsable pour une grande part du parfum de la violette [60-64] et a fait l'objet de plusieurs synthèses [11,64-66] depuis son isolation (1930) . L'ester 24 est un des constituants de l'essence aromatique de la poire . Son existence a été signalée plusieurs fois [67-70] et une seule synthèse a été réalisée par OHLOFF (1972) [71] :



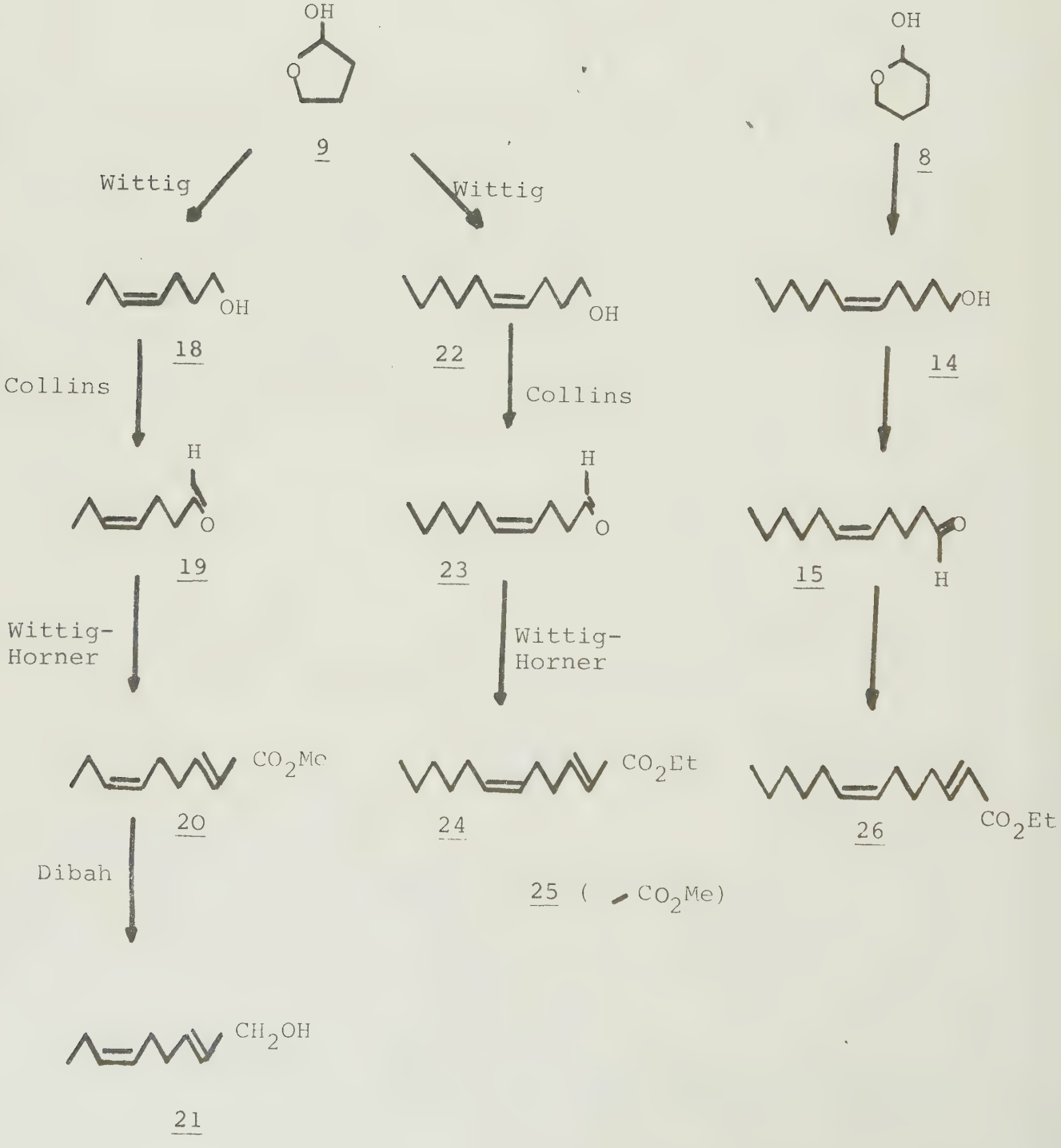
L 14 L 15 L 16

24

Elle fait appel à l'addition d'un carbanion vinylique L 14 sur le pentadienoate d'éthyle, suivie d'une isomérisation en milieu basique .

2 . SYNTHESES

Elles ont été réalisées suivant le schéma ci-dessous :



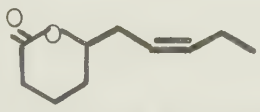
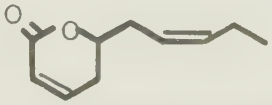
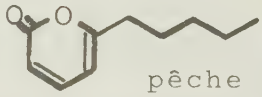
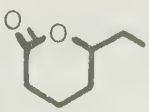
Les deux synthèses de 21 et 24 sont exactement parallèles, seule la première réaction de WITTIG a un rendement modeste (60 %), alors que les autres réactions affichent des rendements élevés .

De plus, l'analogue 26 du dodécadienoate d'éthyle 24 a été synthétisé à partir du lactol 8 . Ses propriétés olfactives sont qualitativement analogues à celles du composé naturel 24 .

I I . B . SYNTHESE DE LA LACTONE DU JASMIN

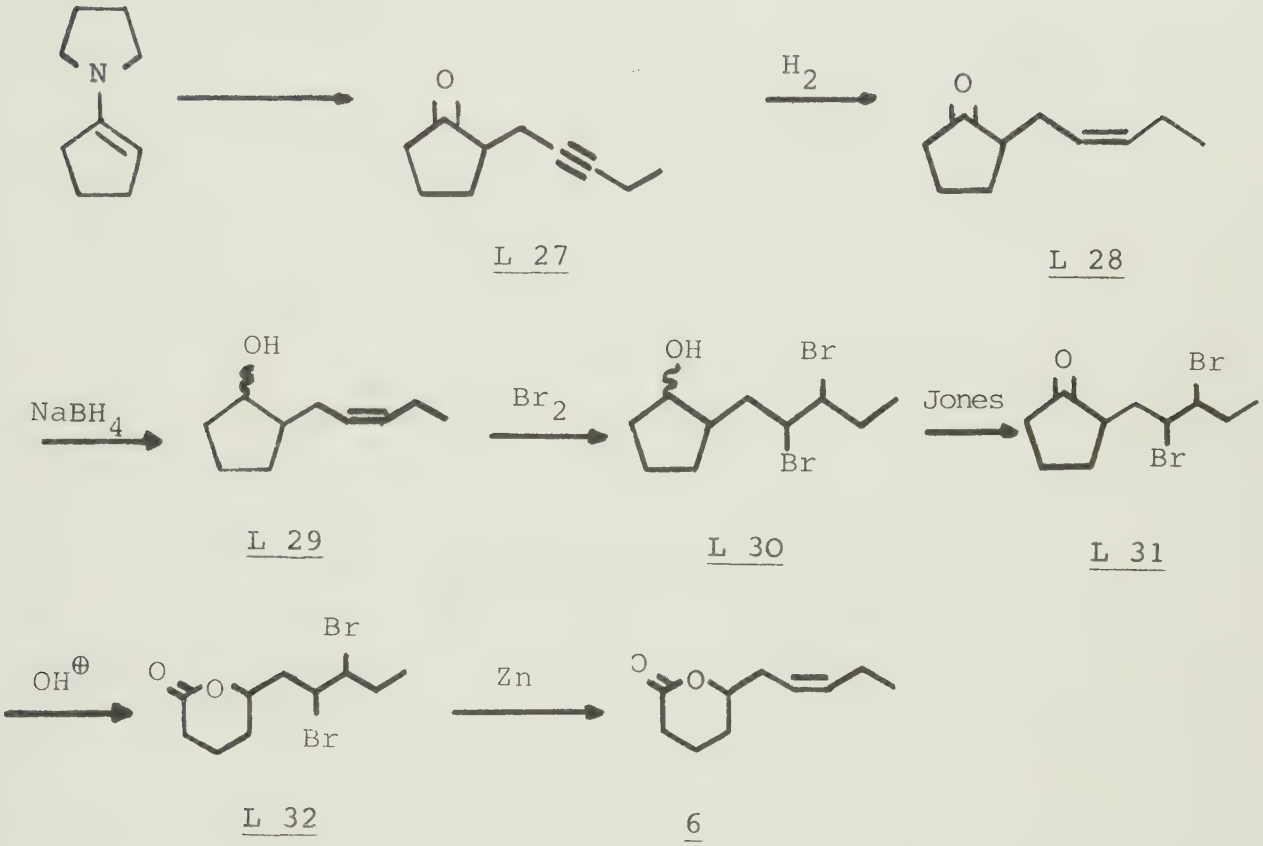
La lactone du jasmin 6 fut isolée et identifiée par E. DEMOLE en 1962 [13] . Elle fait partie d'un groupe de δ-lactones naturelles [71] présentant toutes des propriétés organoleptiques intéressantes (Tableau I) . Elle a été l'objet de nombreuses études synthétiques à cause de son pouvoir aromatique exceptionnel .

T A B L E A U I réf. [71]

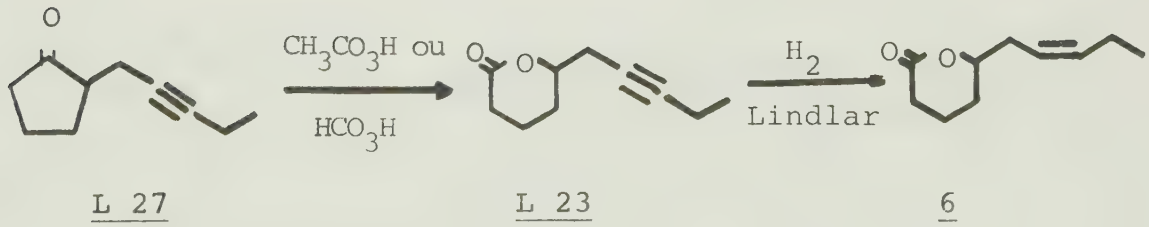
	Saturées	α,β insaturées	Pyrones
C_{10}	 6 Lactone du jasmin	 L 18 Tuberolactone	
	L 19 lait	L 20 Massoia lactone	 L 21 pêche
C_{14}	L 22 beurre		
C_{12}	L 23 beurre		
C_8	L 24 tabac	L 25 tabac	
C_6	 OH L 26 tomate		

1 . B I B L I O G R A P H I E

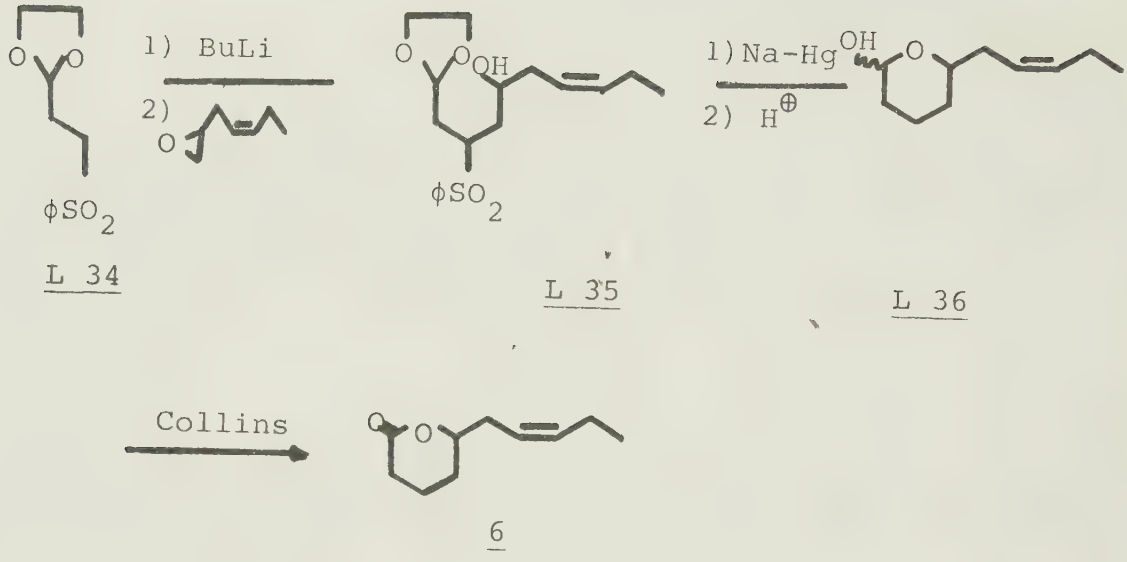
a - 1962 E. DEMOLE [72]



b - 1969 INTERNATIONAL FLAVORS AND FRAGRANCES INC. [73]



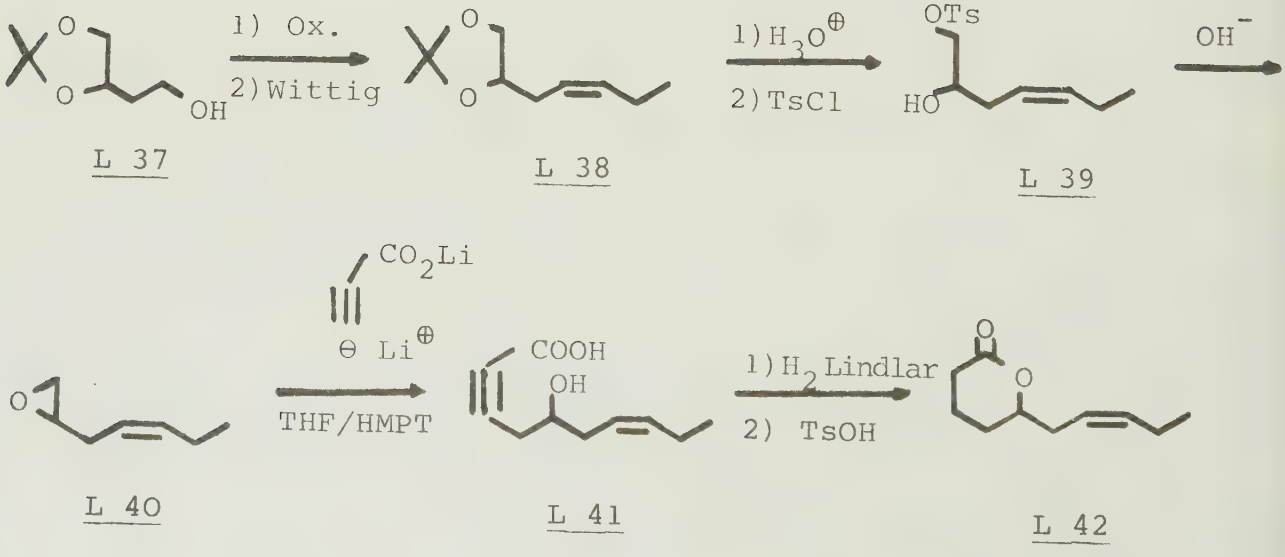
c - 1975 K. KONDO [74]



L 34 L 35 L 36

6

d - 1978 DE CLERQ [75]

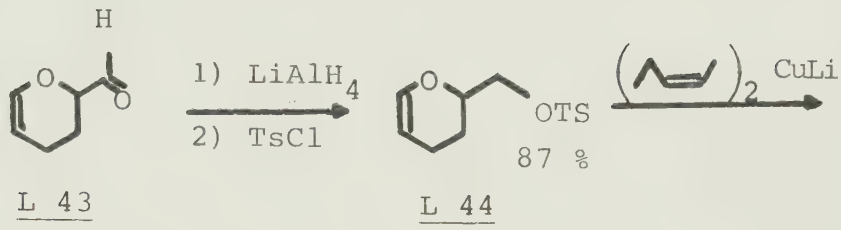


L 37 L 38 L 39

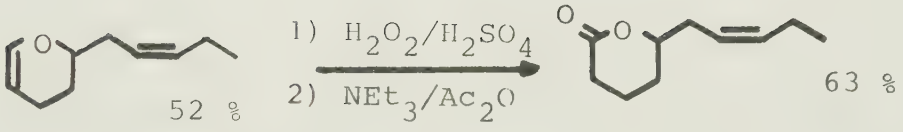
L 40 L 41 L 42

e - 1981 G. OHLOFF [76]

Dimère de l'acroléine



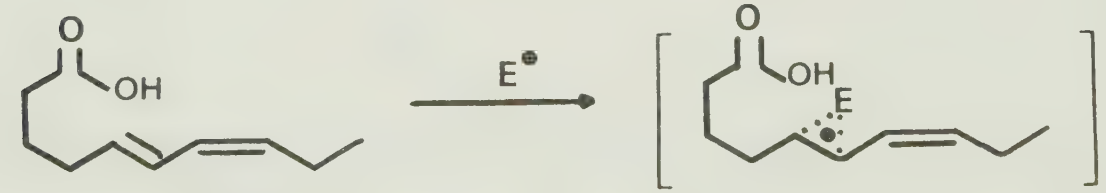
L 43 L 44



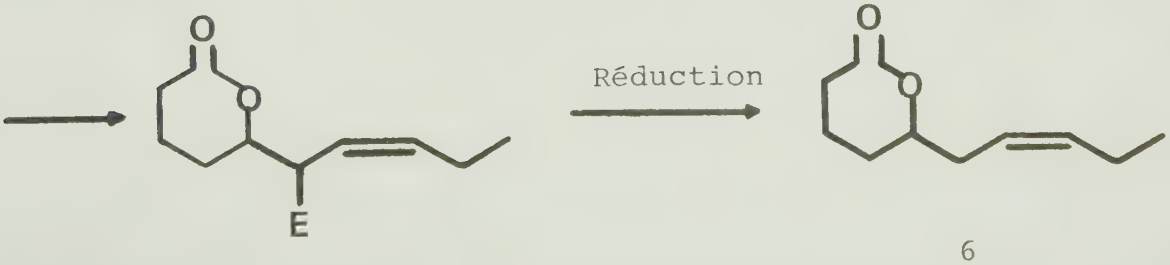
L 45 L 46

2 . TENTATIVE DE CYCLISATION DE L'ACIDE DECADIENE-5,7 OIQUE

Notre but était de cycliser l'acide décadiénoïque 29 à l'aide d'un électrophile selon le mécanisme suivant :



29

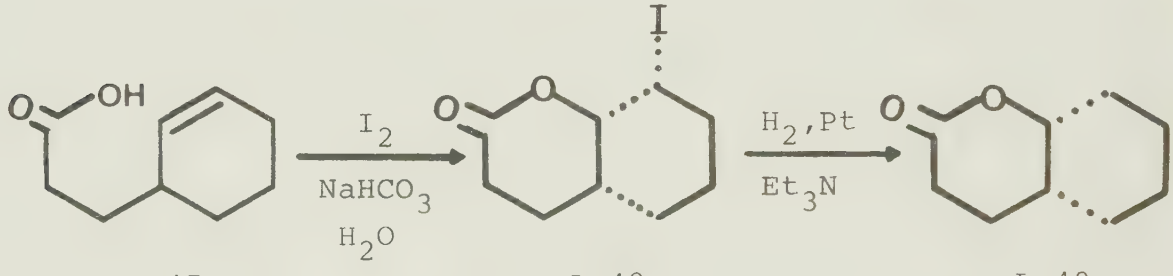


A priori, il n'y a aucune raison pour que l'électrophile E préfère l'une ou l'autre double liaison . Mais il semble que l'attaque du carbone oléfinique N° 5 soit préférable pour des raisons cinétiques, puisque conduisant à une δ-lactone, alors que les attaques nucléophiles sur les autres carbones (6, 7, 8) conduiraient à des lactones nettement plus grandes .
Le choix de l'électrophile E dépendait principalement de l'étape de réduction (remplacement par un hydrogène) qui ne doit toucher ni la double liaison, ni la lactone . Deux réactifs ont tout d'abord été sélectionnés, sans se préoccuper de cette contrainte : l'iode et le chlorure de phénylsélénium .

a - L ' i o d e

La méthode est connue sous le nom d'iodolactonisation (van TEMELEN [77] 1954) et permet de cycliser des acides δ-monoinsaturés . Elle a été reprise par H. HOUSE [78] (1963)

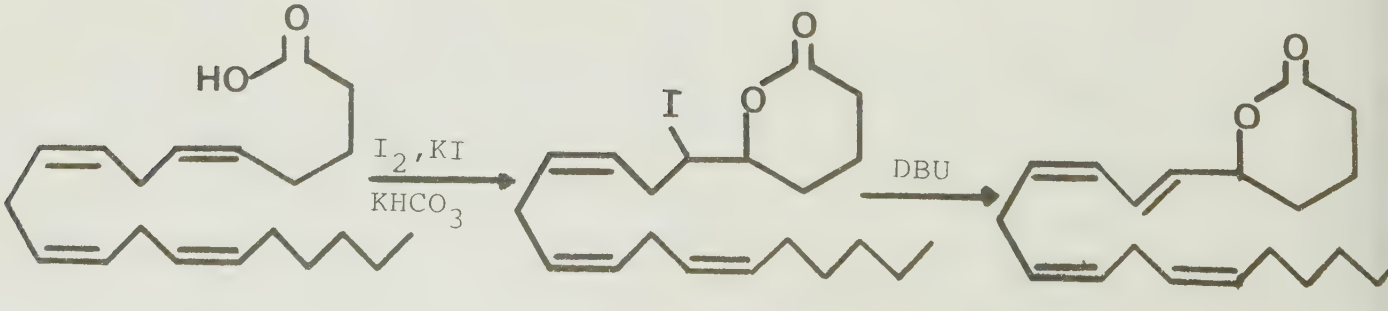
H. O. HOUSE



L 47 L 48 L 49

et utilisée récemment par COREY [79] (1980) dans une synthèse de leukotriène .

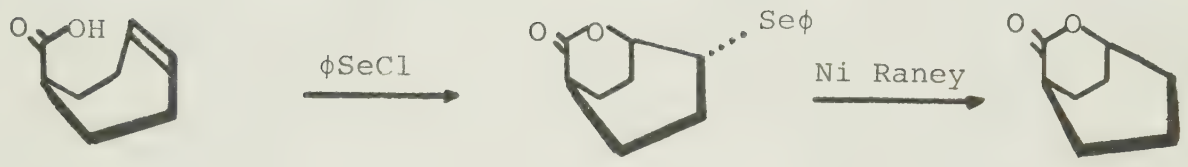
E. J. COREY



L 50 L 51 L 52

b - Le chlorure de phényl sélénium $\phi SeCl$

L'utilisation du chlorure de phényl sélénium pour lactoniser des acides insaturés a été développée tout récemment par NICOLAOU [80] (1979) :



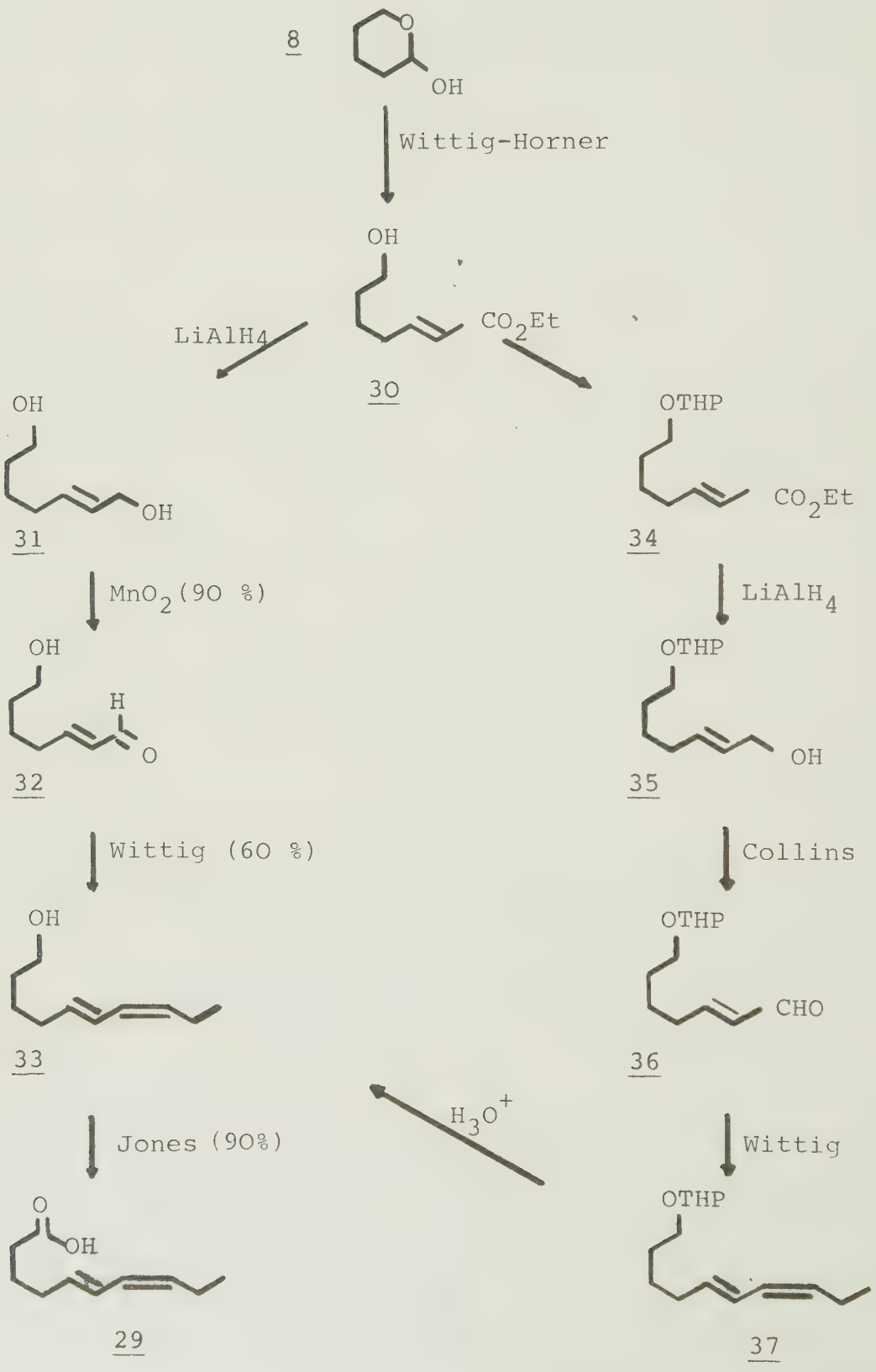
L 53 L 54 L 55

L'étape de réduction peut se faire par le nickel de Raney [80,81], l'hydrure de triphényle étain [82], le lithium dans l'éthyl amine [81] ou l'hydrure de tributyle étain [109] .

c - Synthèse de l'acide décadiene-5(E)7(Z)oique 29

La synthèse est exposé sur le schéma ci-après .

Schéma


8
OH
Wittig-Horner
OH
CO2Et
LiAlH4
30
OH
OH
31
MnO2 (90 %)
OH
H
O
32
Wittig (60 %)
OH
33
Jones (90%)
O
OH
29
OTHP
CO2Et
34
LiAlH4
OTHP
OH
35
Collins
OTHP
CHO
36
H3O+
Wittig
OTHP
37

Les deux doubles liaisons sont synthétisées successivement par une réaction de WITTIG-HORNER (oléfine E) puis une réaction de WITTIG (oléfine Z) . L'emploi du bioxyde de manganèse [83] comme oxydant sélectif de l'alcool allylique 31 permet d'éviter les étapes de blocage (30 → 34) et déblocage (37 → 33) . Soulignons que la méthode est entièrement stéréosélective . En effet, le spectre R.M.N. ^{13}C de l'alcool 33 a révélé la présence d'un isomère unique .

d - Cyclisation

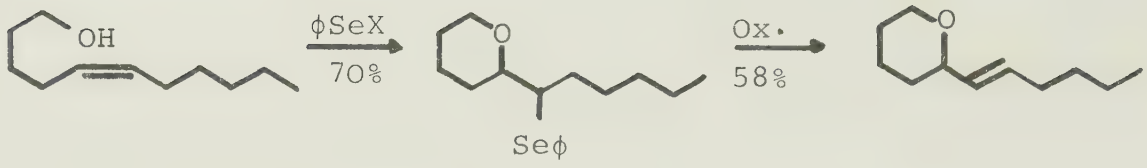
Dans les conditions décrites [77-82] ni l'iode, ni le chlorure de phénylsélénium n'ont donné de lactone . L'analyse des mélanges bruts de réaction a montré que la fonction acide était restée intacte (R.M.N., I.R.) et que dans le cas de ϕSeCl, il y avait simplement addition sur une des doubles liaisons . Ceci pouvant s'expliquer par l'existence de formes limites suivantes :

où la charge se délocalise largement diminuant ainsi les possibilités de piégeage intramoléculaire par l'acide . Afin d'éliminer des causes de ce résultat négatif une erreur de procédure expérimentale, nous avons répété les réactions sur des modèles simples monooléfiniques .

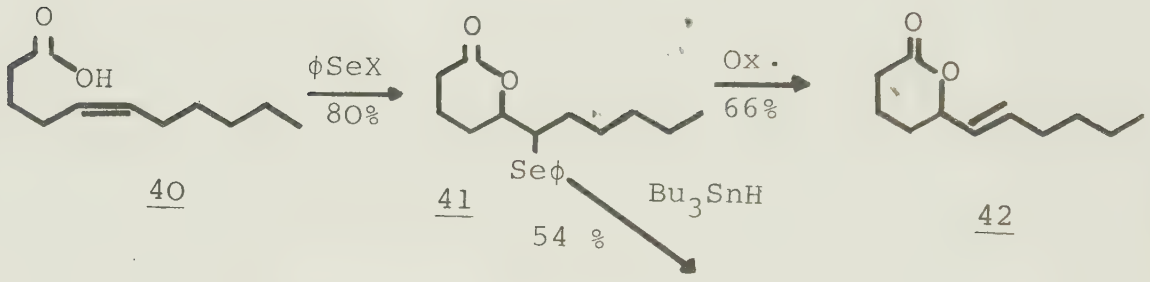
e - Cyclisations de produits monooléfiniques

Dans les conditions décrites les composés 14, 40 et 45 en présence de chlorure de phényl sélénium ont bien conduit aux dérivés séléniés 38, 41 et 46 . Le produit 41 a pu être réduit en undécalactone 43 .

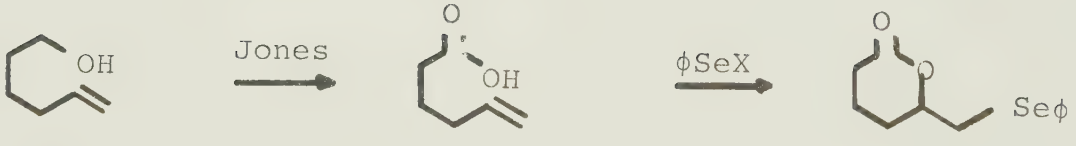
S c h é m a



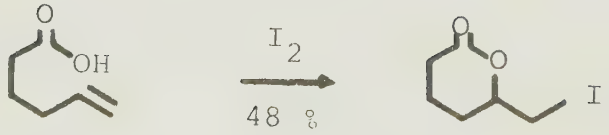
14 38 39



40 41 42 43



44 45 46



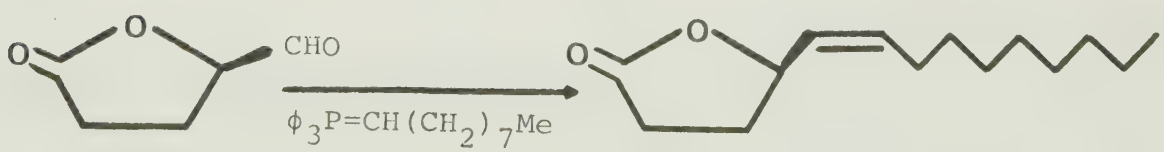
45 47

f - Conclusion

Le système diénique ne s'est donc pas prêté à la lactonisation . Une des causes possibles de cet échec est peut-être la réversibilité de cette réaction . L'équilibre pourrait être alors déplacé vers le composé de départ par simple addition du réactif sur une des deux doubles liaisons .

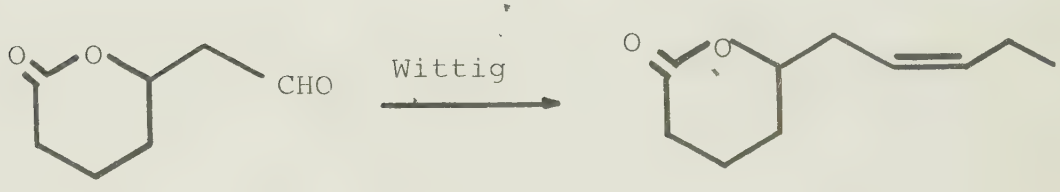
3 . SYNTHESE DE LA LACTONE DU JASMIN PAR REACTION DE WITTIG SUR L'OXO-7 HEPTANOLIDE-5 10

En 1977, TUMELINSON et collaborateurs réalisèrent la synthèse de la tétradécène-5 γ-lactone L 57 (phéromone de *Popilla japonica*, plus connue sous le nom anglais de "Japanese Beetle") :



L 56 L 57

La dernière étape est une réaction de WITTIG sur la lactone L 56 . Ceci nous laissa penser que la lactone du jasmin pourrait se préparer à partir de la lactone 10 en respectant les recommandations de TUMELINSON c'est-à-dire de verser le réactif de WITTIG sur l'aldéhyde 10 afin d'éviter l'excès d'ylure .

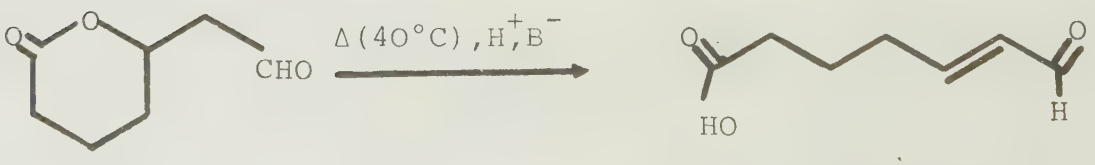


10 6

a - Synthèse de l'aldéhyde 10

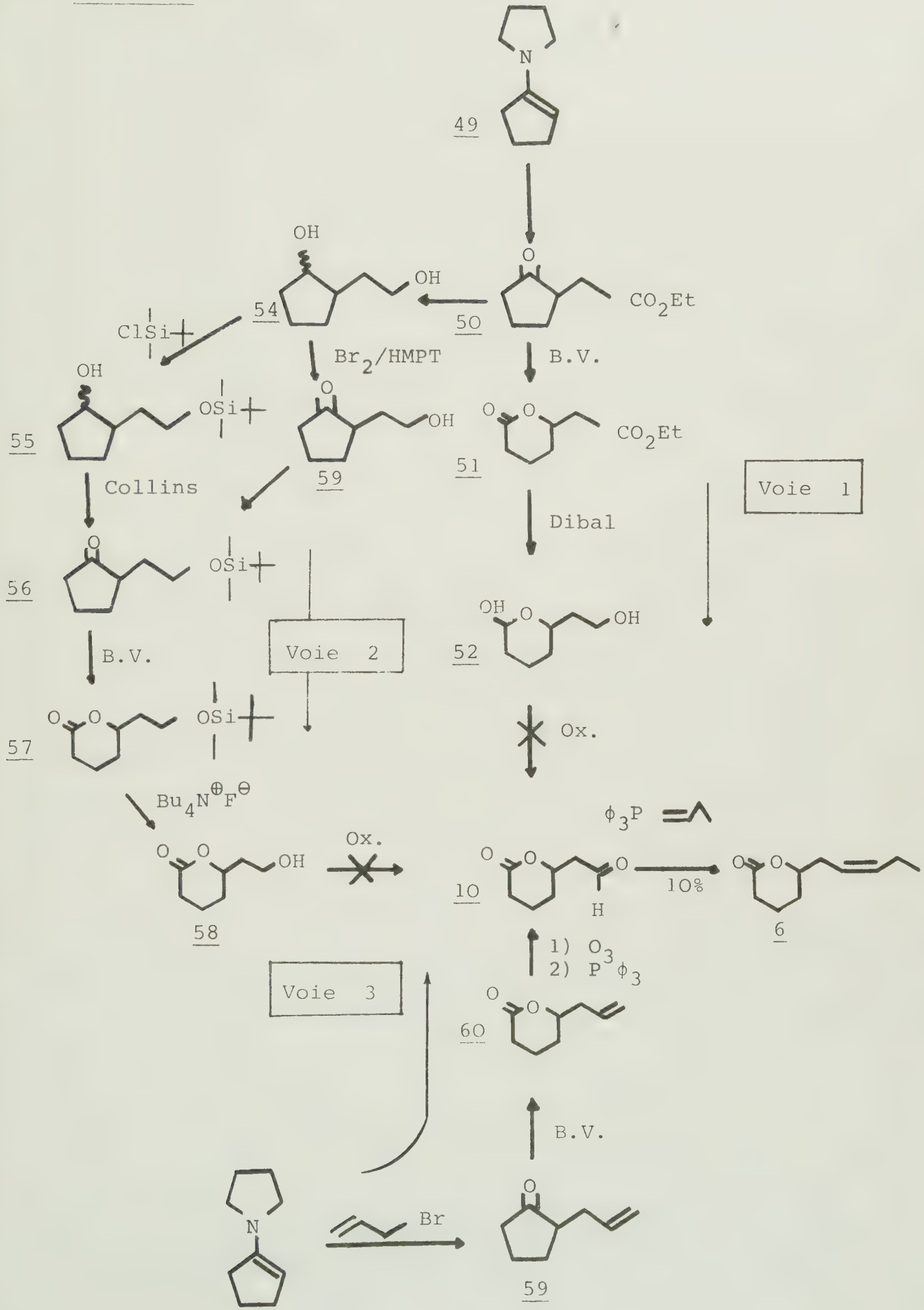
Essentiellement trois voies ont été étudiées (voir Schéma I) . Seule la voie N° 3 a permis d'obtenir la lactone aldéhyde 10 et de constater ainsi la précarité de sa stabilité permettant de comprendre aussi pourquoi les voies 1 et 2 n'ont pu conduire à 10 .

La lactone aldéhyde 10 s'isomérise spontanément par légère élévation de température (40°C) ou en présence de traces d'acide ou de base, pour donner le dérivé 48 . L'isomérisation est d'autant plus efficace qu'elle est autocatalysée par la formation de l'acide 48 :



10 48

Schéma I


49
50
54
55
59
51
52
56
57
58
10
6
60
59
Br2/HMPT
B.V.
Collins
Dibal
Voie 1
Voie 2
Voie 3
Ox.
Bu4N⊕F⊖
ϕ3P
10%
1) O3
2) P ϕ3
Br

Voie 1

Elle part de la cyclopentanone substituée 50, obtenue par la méthode de STORK paralcoylation de l'énamine 49 . La lactone 51 est obtenue dans les conditions décrites par COREY [6], c'est-à-dire par l'acide métachloroperbenzoique dans le chlorure de méthylène, en présence de bicarbonate de sodium . La réduction par le dibal (hydrure de diisobutylaluminium) de la lactone 51 a fourni le lactol 52 qui bien que très sensible à l'hydrolyse a pu être isolé car la réduction ne nécessite qu'une méthanolyse suivie d'une filtration . Par contre, aucune des oxydations de 52 n'a conduit au dérivé 10, probablement pour les raisons d'instabilité exposées ci-dessus . Notons toutefois que l'oxydation de δ-lactol en δ-lactone est possible selon KONDO [74] .

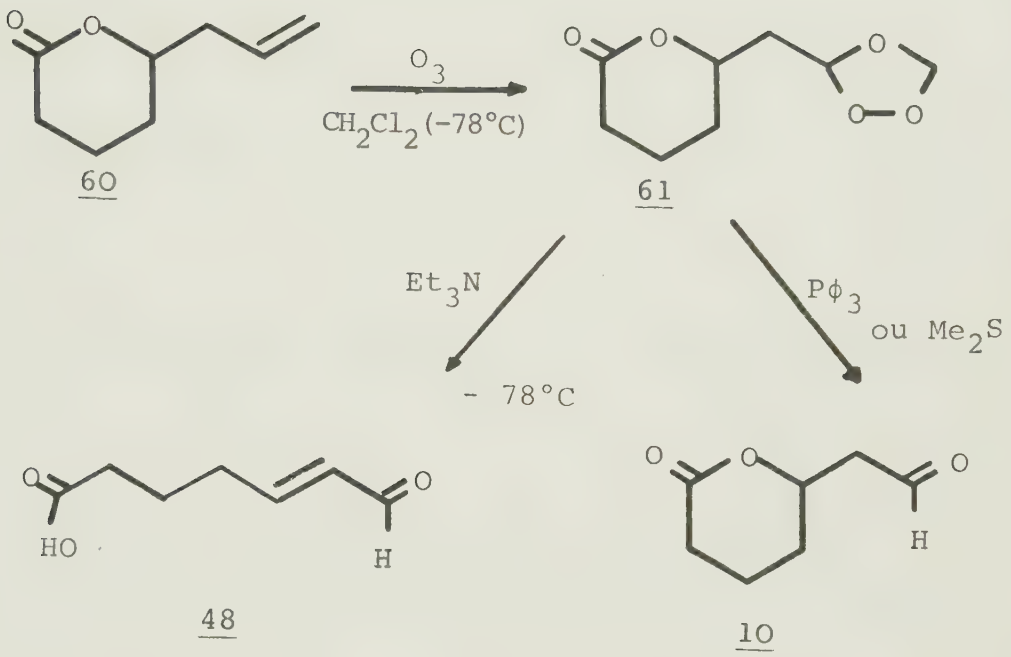
Voie 2

Elle permettait d'éviter la double oxydation 52 → 10, ne nécessitant que l'oxydation de la lactone alcool 58 . Le diol 54 aisément obtenu par réduction ($LiAlH_4$) de 50 peut être, soit bloqué sélectivement par le chlorure de tertiobutyl-diméthyl-silyle [86], soit oxydé sélectivement (alcool secondaire) par le brome dans le H.M.P.T. [87] . La lactone 57 obtenue dans les conditions de COREY [6], a été débloquée avantageusement par le fluorure de tétrabutyl-ammonium [86b] . Toutes les autres méthodes [86] : acide chlorhydrique dilué, acide acétique ont donné des résultats négatifs . Pour les raisons exposées ci-dessus, l'oxydation de l'alcool 58 n'a pas conduit à l'aldéhyde 10 .

Voie 3

Il restait à trouver un précurseur d'aldéhyde permettant d'éviter l'étape d'oxydation et pouvant être transformé en aldéhyde dans des conditions douces . Ce fut le cas du (propène2yl)2cyclopentanone 59, obtenu par réaction du bromure d'allyle sur l'énamine 49 . La réaction de la cétone 59 avec l'acide métachloroperbenzoique, donne sélectivement la lactone 60 qui est ozonolysée dans le chlorure de méthylène à - 78°C en ozonide secondaire 61 . Le choix du réducteur conduisant à l'aldéhyde a pu se faire rapidement au moyen de la R.M.N. du proton à température ambiante, en suivant l'apparition de l'aldéhyde . Une solution d'ozonide 61 (dans $CDCl_3$) fut tour à tour réduite : instantanément par $P\phi_3$, en 3 heures avec un excès de diméthylsul-

fure, tandis que la triéthylamine donna directement l'isomère 48 à température ambiante aussi bien qu'à basse température .



60 61 48 10

A l'échelle préparative la triphénylphosphine fut donc choisie comme réducteur, mais l'aldéhyde obtenue quantitativement ne put être séparée de l'oxyde de triphénylphosphine formé en raison de sa sensibilité aux acides et bases et à la chaleur, empêchant toute purification par chromatographie ou par distillation .

b - Réaction de WITTIG

L'instabilité de l'aldéhyde 10 ne nous permettait pas d'envisager la réaction de WITTIG avec optimisme, étant donné le caractère basique du réactif (ylure) . Toutefois le mélange oxyde de triphénylphosphine plus aldéhyde 10 réagit en présence de l'ylure du bromure de triphénylpropylphosphonium dans le THF ou le DMSO pour donner avec un faible rendement (entre 5 et 10 %) la lactone

du jasmin 6 . Ses caractéristiques physiques se sont révélées identiques à celles données par la littérature [76] .

c - Conclusion

Cette étude a révélé la fragilité du composé 10 qui conjugue l'instabilité d'un système aldolique avec la tension d'une δ-lactone . Toutefois une faible quantité de lactone du jasmin 6 a pu être obtenue .

Pendant la rédaction de ce travail, la synthèse d'une γ-lactone analogue à celle du jasmin, par une méthode semblable à la nôtre, a été publiée (B. MAURER, A. HAUSER, Helv. Chim. Acta (1982), 65, p. 462) :

Ces auteurs, pour les mêmes raisons que celles que nous avons exposées ci-dessus, ont obtenu un rendement faible (20 %) à la réaction de Wittig .

III SYNTHESE DE PROSTAGLANDINE

I N T R O D U C T I O N

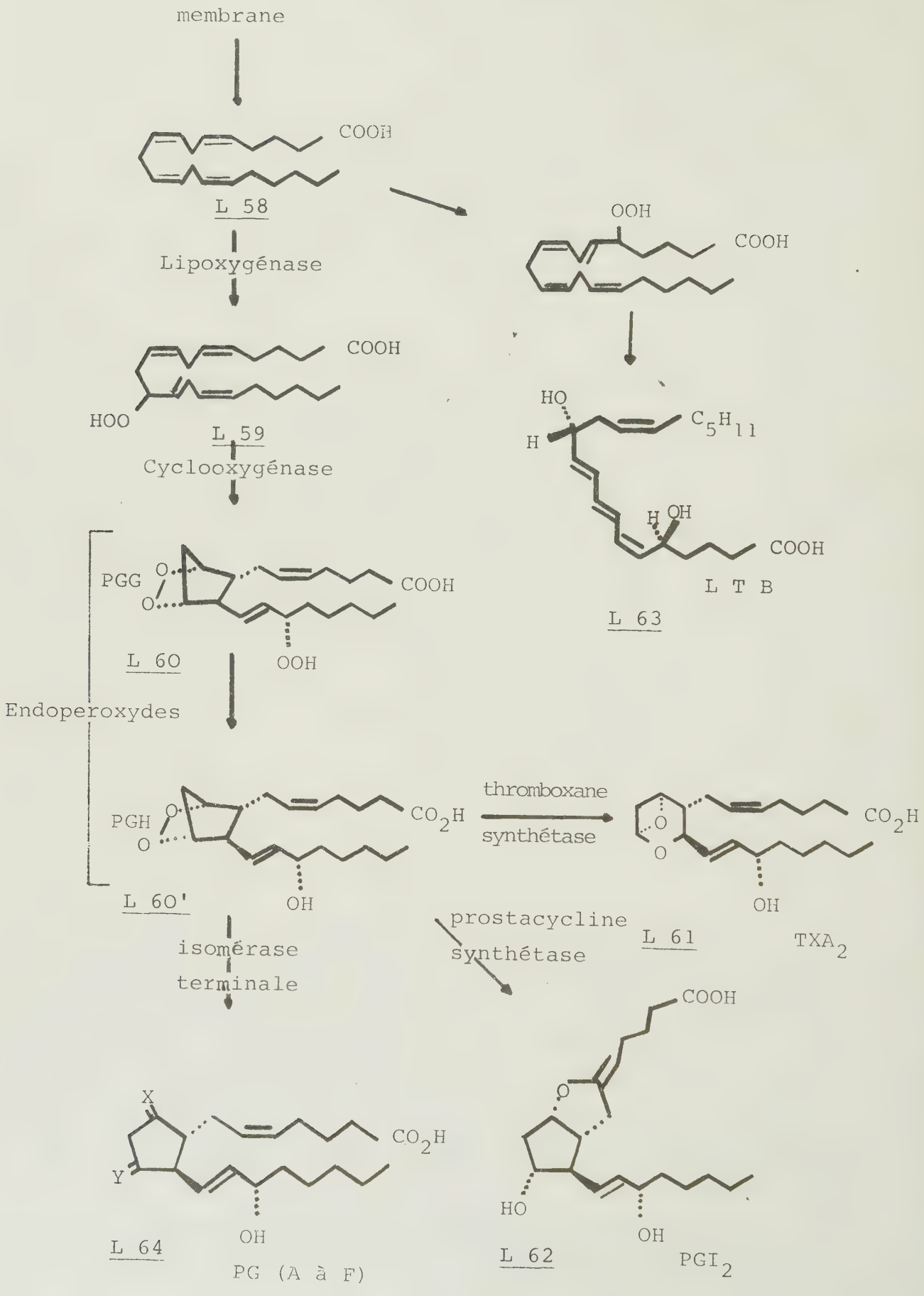
Quelqu'un a dit un jour qu'il n'y avait rien de nouveau sous le soleil et, en fait, les prostaglandines sont connues depuis des siècles par la médecine populaire puisque l'on trouve des références au liquide séminal (riche en prostaglandines) utilisé parmi les femmes de certaines tribus africaines pour déclencher le travail d'enfantement ainsi que pour le traitement des ulcères chez les anciens Chinois .

R. J. FLOWER

Les prostaglandines (PG) sont des métabolites d'acides gras en C 20 . Bien que leur existence était connue par des expériences cliniques, depuis fort longtemps (1930), leur structure chimique fut établie il y a seulement une vingtaine d'années [89] (1960) . Depuis, biologistes et chimistes n'ont pas cessé de découvrir de nouveaux membres de la même famille : ce sont les endoperoxydes PGG L 60 (1973) [90], les thromboxanes TXA L 61 (1975) [91], les prostacyclines PGI L 62 (1976) [92] et les leukotriènes LT L 63 (1979) [93] (Tableau I) .

Bien sûr, le potentiel biologique de tous ces composés, bien qu'encore largement incontrôlé et incompris, permettra de nombreuses applications tant

T A B L E A U I

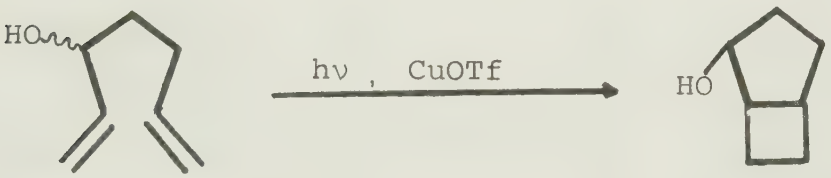

membrane
COOH
L 58
Lipoxygénase
COOH
HOO
L 59
Cyclooxygénase
PGG
O
O
COOH
OOH
L 60
Endoperoxydes
PGH
O
O
CO_2H
OH
L 60'
isomérase
terminale
X
Y
CO_2H
OH
L 64
PG (A à F)
OOH
COOH
HO
H
C_5H_{11}
H OH
COOH
L T B
L 63
thromboxane
synthétase
O
O
CO_2H
OH
L 61
TXA_2
prostacycline
synthétase
COOH
O
HO
OH
L 62
PGI_2

thérapeutiques que fondamentales . Leur biosynthèse est brièvement exposée au Tableau I et les recherches de ces dix dernières années ont montré que le système enzymatique nécessaire à la formation des endoperoxydes PGG est présent universellement dans tous les tissus du monde vivant aussi bien animal que végétal [94] .

Les prostaglandines naturelles sont toujours l'objet d'un nombre croissant de synthèses comme en témoignent des revues récentes [95-100] .

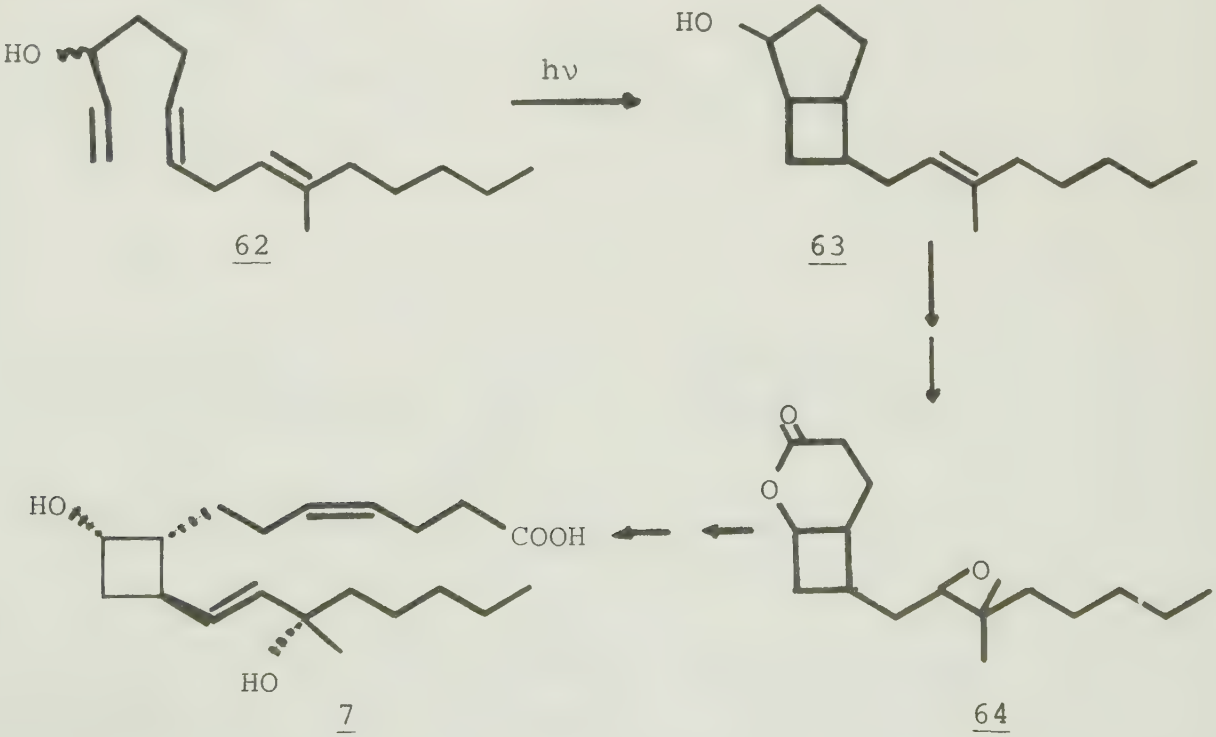
Depuis les travaux de GUZMAN [101], on sait qu'un rétrécissement de cycle conserve tout le potentiel biologique des PG . Nous avons voulu mettre à profit une réaction photochimique nouvellement développée par R. G. SALOMON [102] (1979), pour synthétiser la prostaglandine cyclobutanique 7 selon le schéma suivant :

R. G. SALOMON



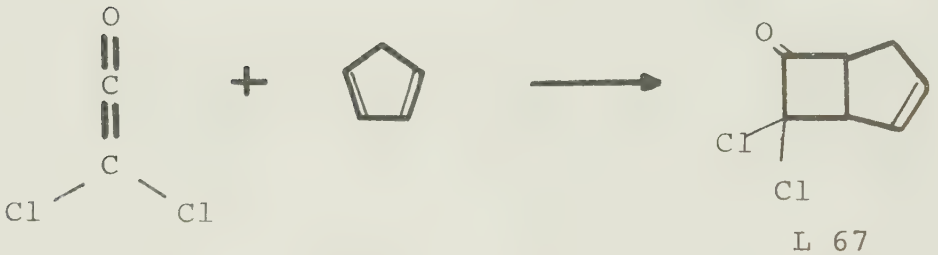
CuOTf : trifluorométhyl sulfonate cuivreux $CF_3SO_3^-$ Cu^+

Schéma de synthèse :

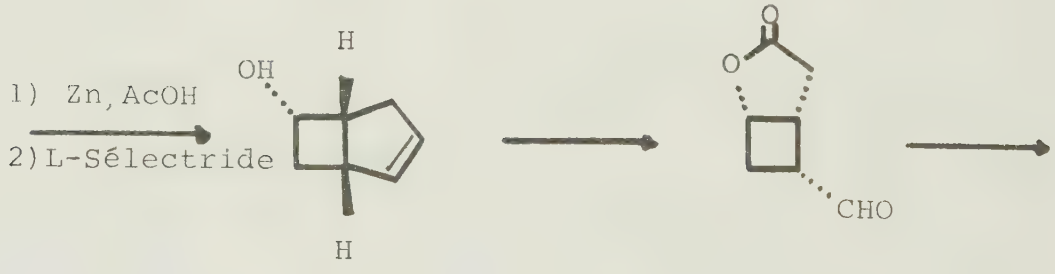


1 . B I B L I O G R A P H I E

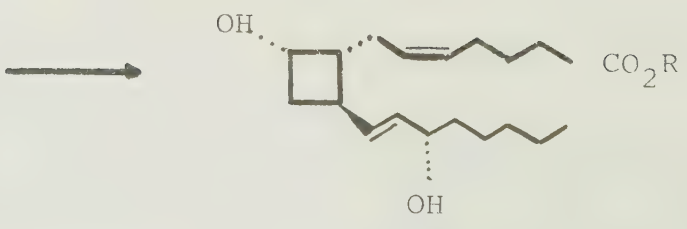
Deux groupes [103,104] ont simultanément réalisé par la même méthode la synthèse d'une prostaglandine cyclobutanique L 70 . La cétone bicyclique L 67 est obtenue par cycloaddition du dichlorocétène sur le cyclopentadiène . Le reste de la synthèse fait appel à des étapes classiques en synthèse de prostaglandine . GRIENE et CRABBE [104c,d] ont montré que la tension de l'anneau cyclobutane peut être exploitée pour effectuer un élargissement de cycle avec possibilité d'introduction d'un hétéroatome .



L 67



L 68 L 69

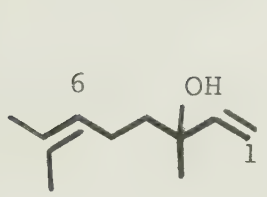


L 70

2 . CYCLISATION SELECTIVE DE DIENES 1,6

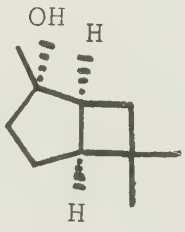
Notre synthèse nécessitait la cyclisation sélective des doubles liaisons $\underline{1}$ et $\underline{2}$ du triénol 62 (page 49) . A l'aide des exemples rassemblés au Tableau II, nous avons montré que les diènes aliphatiques 1,6 sont cyclisés sélectivement .

T A B L E A U I I

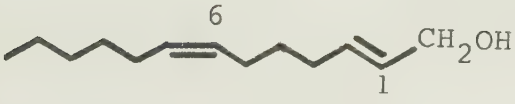


65

hν
CuOTf

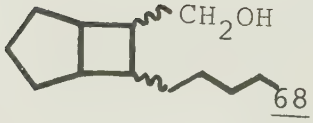


66 90 %

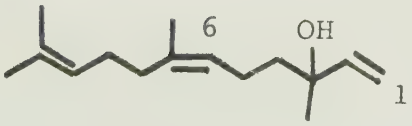


67

hν
CuOTf



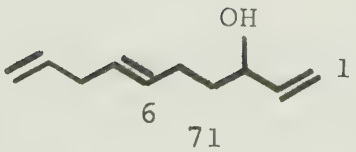
68 85 %



69

hν
CuOTf

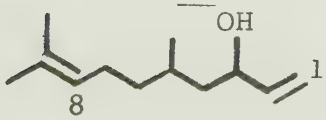
70 90 %



71

hν
CuOTf

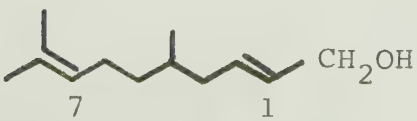
72 80 %



73

hν
CuOTf

pas de réaction

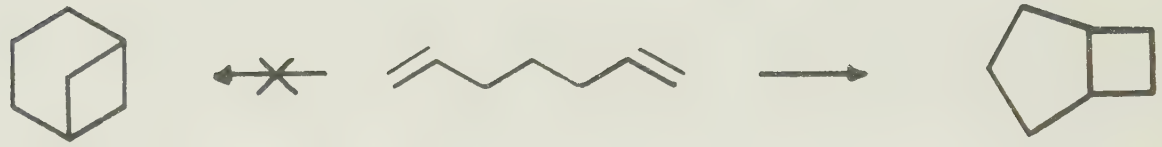


74

hν
CuOTf

pas de réaction

De plus le système bicyclo [3,2,0] est obtenu préférentiellement au système bicyclo [3,1,1] .



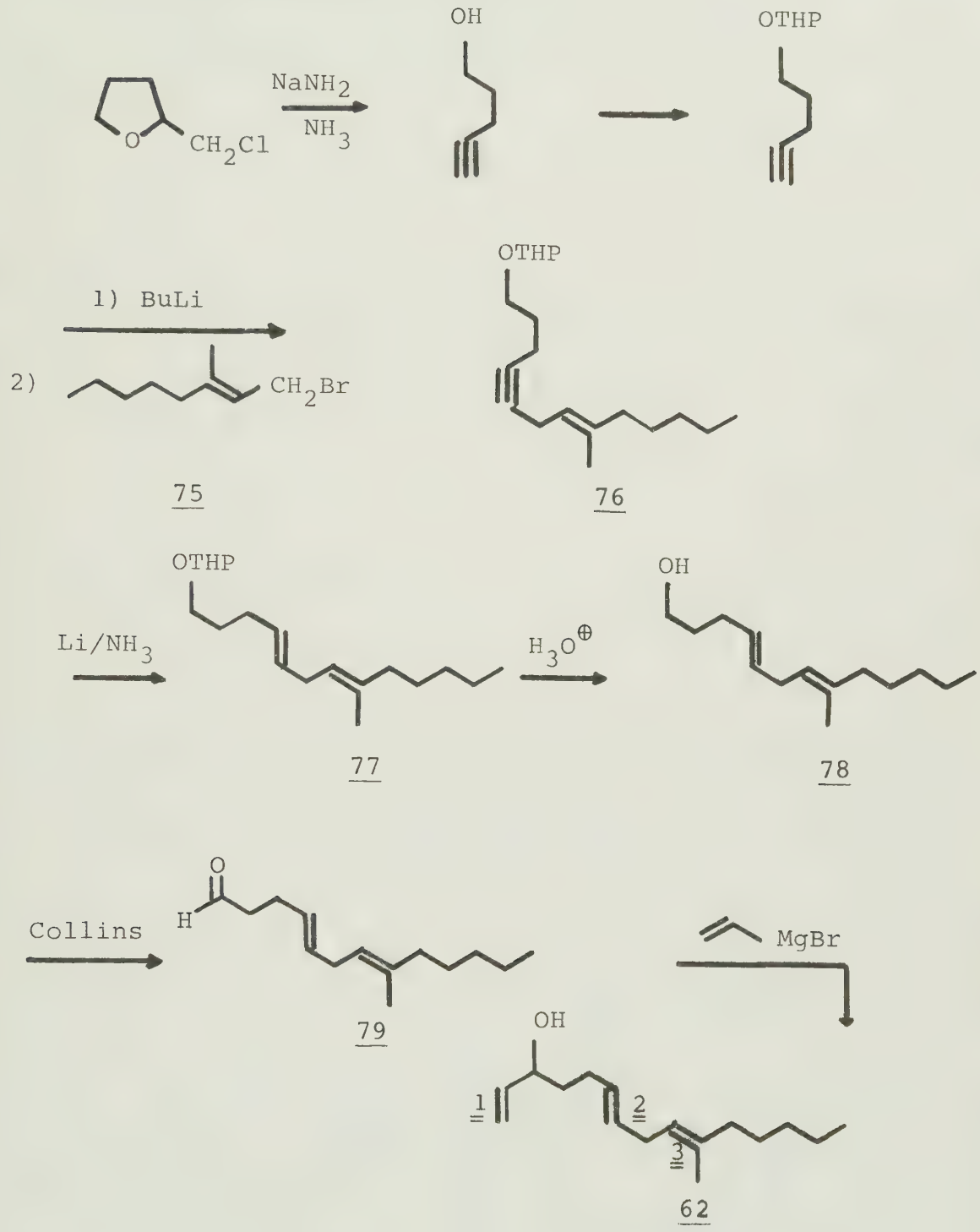
[3,1,1] [3,2,0]

Le linalool 65 et le nérolidol-cis 69 sont des composés commerciaux Le diénol 67 a été obtenu par réduction du tridécadiene-2(E),7(Z)oate d'éthyle 28 (par le dibal) . La synthèse du triénol 71 est analogue à celle de 62, décrite ci-après . Les diénols 73 et 74 ont été obtenus à partir du citronellal respectivement par action du magnésien du bromure de vinyle pour 73, et une réaction de WITTIG-HORNER, suivie d'une réduction au dibal pour 74 .

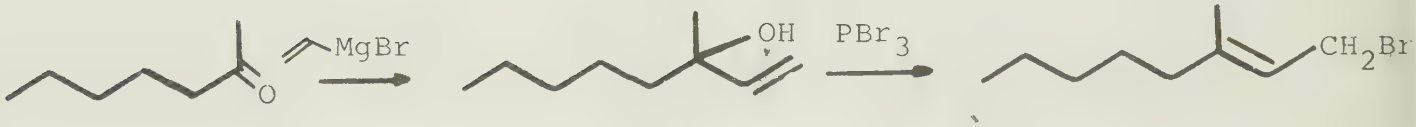
3 . SYNTHESE DU TRIENOL 62

Elle part du pentynol [105] bloqué sous forme d'éther de tétrahydropyrannyle . L'anion obtenu par action du butyllithium est alcoylé par le bromure allylique 75 en présence de HMPT [106] . La réduction de la triple liaison est effectuée par le lithium dans l'ammoniac liquide en présence de tertio-butanol et de sulfate d'ammonium [107] . Le rendement de la réaction est très sensible aux conditions expérimentales . Lorsque le lithium est ajouté par petits morceaux jusqu'à disparition du composé 76 (C.C.M.), la réduction est quantitative . L'hydrolyse du diène 77 en milieu acide conduit à l'alcool correspondant 78, lequel, après oxydation en aldéhyde (Collins) est traité par le bromure de vinyle magnésium .

F I G U R E - Synthèse du triénol 62



Le bromure allylique 75 est obtenu grâce à la réaction de PBr_3 sur l'alcool allylique tertiaire 80 préparé par addition du bromure de vinyle magnésium sur l'heptanone-2 :

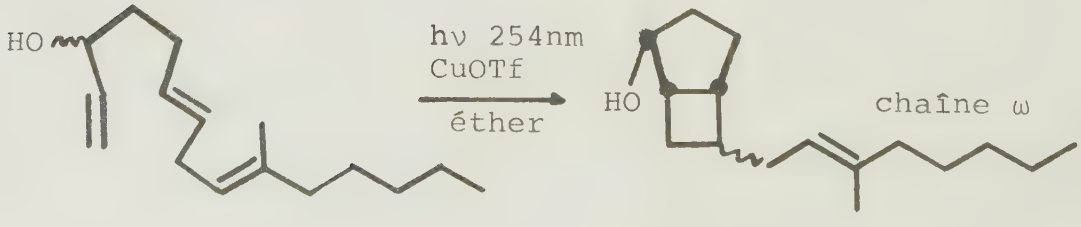


80 75

La R.M.N. du proton indique que 75 est obtenu sous la forme d'un mélange (2/8) des isomères cis et trans .

4 . PHOTOCYCLISATION DU TRIENOL 62 ET STEREOCHIMIE DE LA CHAINE ω

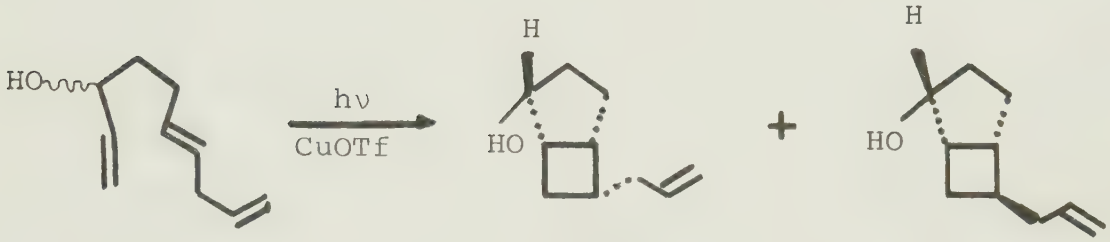
L'irradiation à 254 nm d'une solution éthérée de triénol 62 a conduit au composé bicyclique 63 avec un rendement de 85 % :



62 63

La double liaison de la chaîne ω existant sous la forme d'un mélange de géométrie (2/8 : cis/trans) compliquait le problème de la détermination de sa stéréochimie .

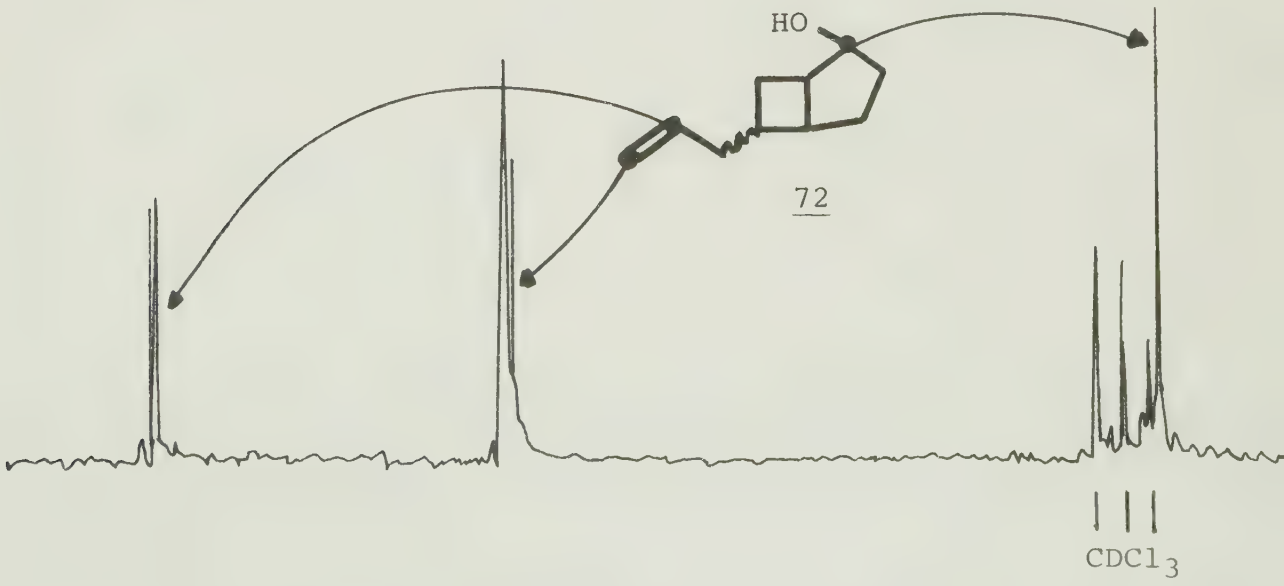
Par contre, le modèle 72 étudié par R.M.N. du carbone 13 montre très



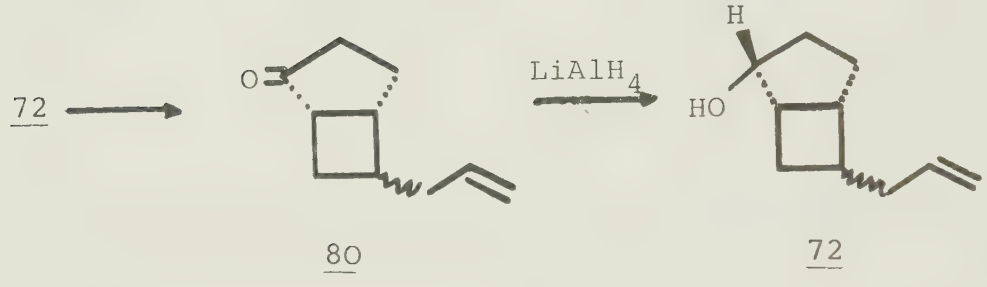
50 % 50 %

71 72 endo 72 exo

clairement que les signaux des carbones oléfiniques sont dédoublés et que le pourcentage de chaque isomère 72 endo et 72 exo est environ de 50 % :



La configuration de l'alcool est unique (R.M.N. ^{13}C) et a été attribuée de la façon suivante : l'oxydation du mélange 72, suivie d'une réduction par $LiAlH_4$, a donné un composé dont les caractéristiques physiques sont en tout point identiques à celles du mélange de départ 72 . Or on sait que la réduction de la cétone 80 donne l'alcool le plus encombré, donc l'alcool est du même côté que le cyclobutane par rapport au cyclopentane :

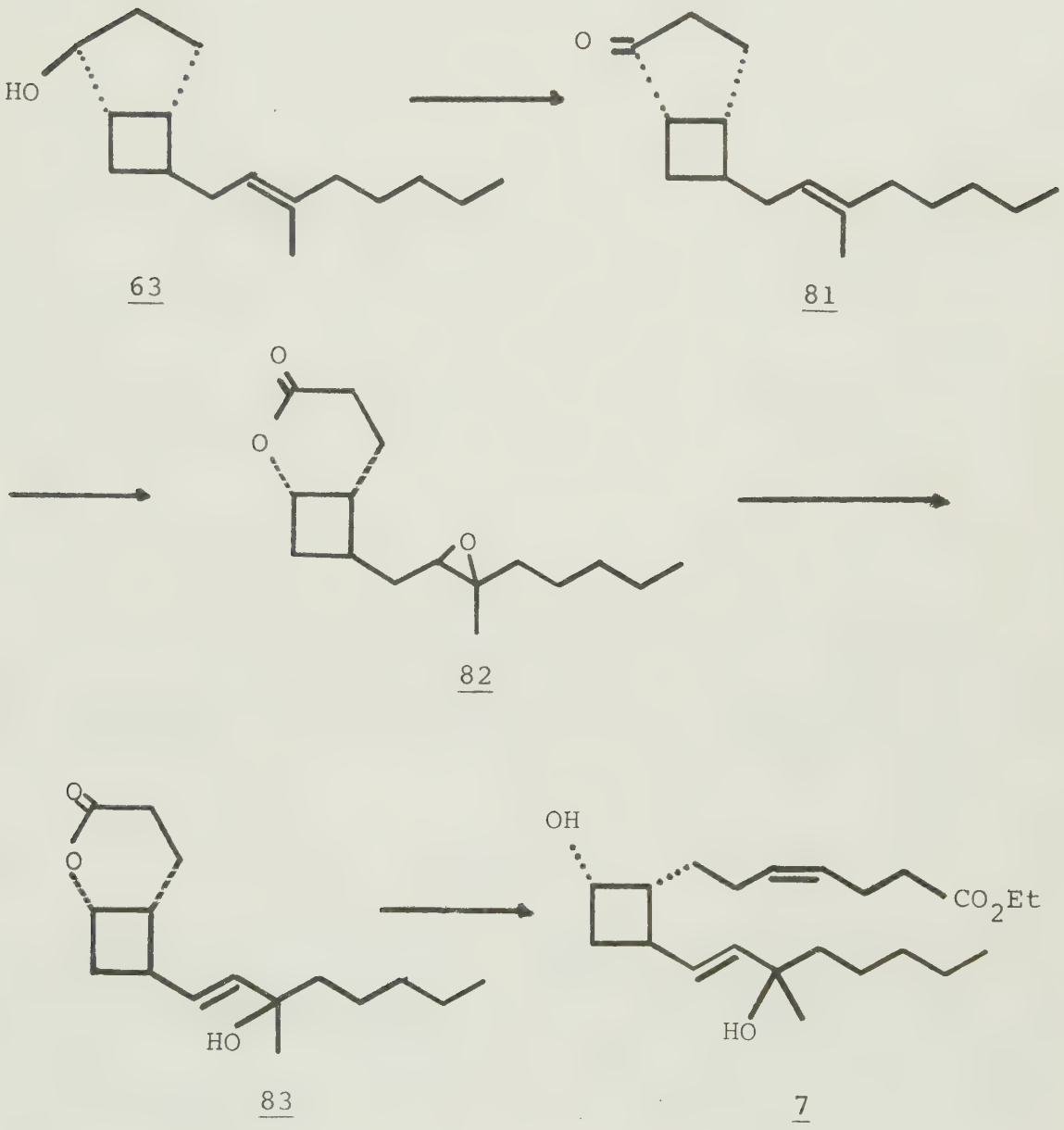


80 72

Donc, pour toutes ces raisons, et bien que nous n'ayons pas de preuves formelles pour le composé 63, nous pensons qu'il est obtenu sous la forme d'un mélange d'épimères endo et exo .

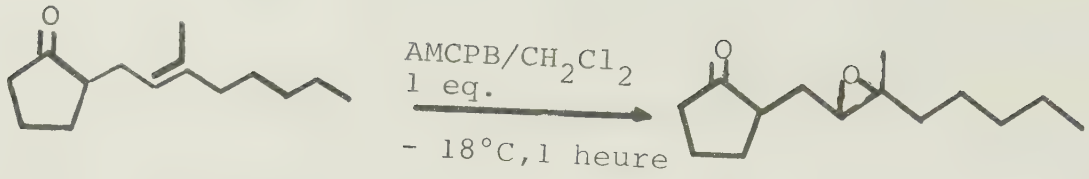
5 . SYNTHESE DE LA CHAINE ω

A partir du composé 63 notre projet de synthèse est le suivant :

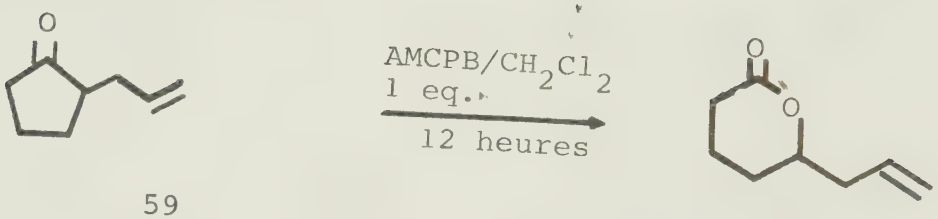


63 81 82 83 7

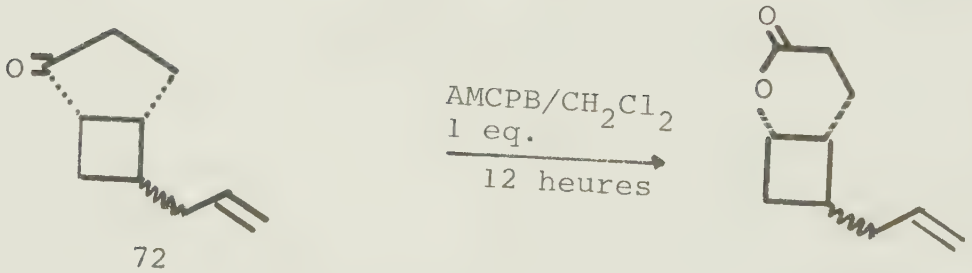
Les réactions d'époxydation et de lactonisation 81 → 82 peuvent se faire en une seule étape, ou bien l'époxydation peut être obtenue sélectivement comme le montre l'étude sur les exemples ci-après, suivant le degré de substitution de l'oléfine .



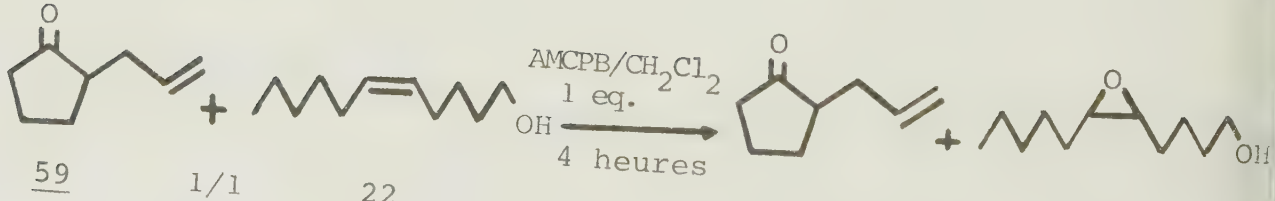
84 85



59 60



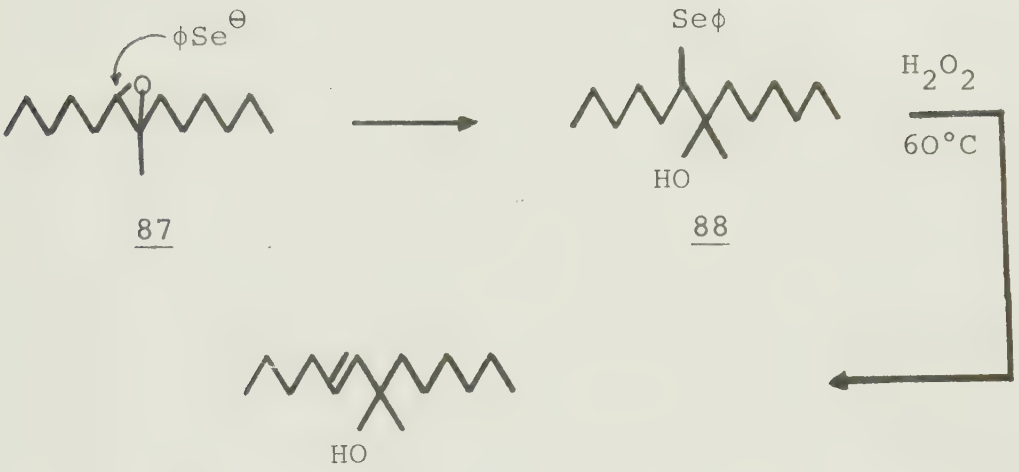
72 86



59 1/1 22 59

Le réarrangement de l'époxyde 82 en alcool allylique 83 pourra être obtenu sélectivement par l'attaque nucléophile de $\phi Se^{\ominus}$ [108] sur le carbone le moins substitué .

La réaction a été mise au point sur le modèle suivant :

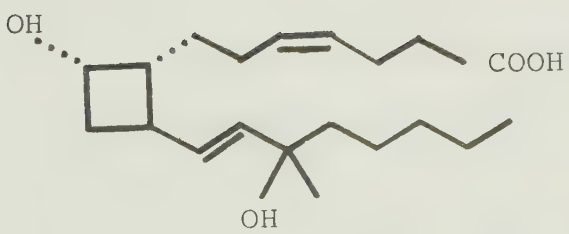


87 88 89

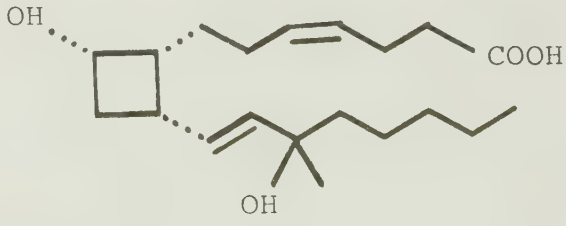
l'alcool allylique 89 a été obtenu avec un rendement de 80 % .

6 . CONCLUSION

L'étape de cyclisation photochimique n'étant pas stéréosélective, notre synthèse permettra d'accéder à la fois à une PG trans, proche de la série naturelle et à une PG cis qui ne manque pas d'intérêt non plus :



7 trans



7 cis

R E F E R E N C E S

1 NAKANISHI, GOTO, ITÔ, NATORI, NOZOE, "Natural Products Chemistry", vol. 2 (1975) Academic Press .

2 LEHNINGER, "Biosynthesis" 2nd Ed. (1975) p. 659, Worth pub. .

3 J. MARCH, "Advances Organic Chemistry", second edition 1977, p. 1169, Mc Graw Hill .

4 K. MORI dans "The Total Synthesis of Natural Products", vol. 4 (81), p. 1, Ap Simon, Ed., Wiley Interscience .

5 H. LINDLAR, Helv. Chim. Acta, (1952), 35, 446 .
H. LINDLAR, R. DUBUIS, Org. Synth., Col. vol., (1973), 5, 880 .

6 E. J. COREY, N. M. WEINSHENKER, T. K. SCHAAF, W. HUBER, J. Amer. Chem. Soc., (1969), 91, 5675 .

7 J. K. N. JONES, W. A. SRAUK dans "The Total Synthesis of Natural Products", vol. 1, J. Ap Simon, Ed., Wiley Interscience (1973) .

8 J. SCHMIDLIN, A. WETTSTEIN, Helv. Chim. Acta, (1963), 46, 2799 .

9 R. G. SMITH; G. E. DATERMAN, G. D. DAVES, Science (1975), 188, 63 .

10 H. E. HENDERSON, F. L. WARREN, O. P. H. AUGUSTYN, B. V. BURGER, D. F. SCHNEIDER, P. R. BOSHOFF, H. S. SPIES, H. GEERSTSEMA, J. Chem. Soc. Chem. Commun., (1972), 686 .

11 L. RUZICKA, H. SCHINZ, B. P. SURZ, Helv. Chim. Acta, (1944), 27, 1561 .

12 W. G. JENNINGS, R. K. CREVELING, J. Food. Sci., (1963), 28, 91 .

13 M. WINTER, G. MALET, M. PFEIFFER, E. DEMOLE, Helv. Chim. Acta, (1962), 45, 1250 .

14 G. WITTIG, G. GEISSLER, Ann. (1953), 580, 44 .
G. WITTIG, Pure Appl. Chem., (1964), 9, 245-254 .

15 A. W. JOHNSON, "Ylid Chemistry", Academic Press, New York (1966) .

16 A. MAERCKER, Org. Reactions, (1965), 14, 270 .

17 L. HORNER, Fortschr. Chel. Forsh., (1966), 7, 1 .

18 U. SCHOLLKOPF, Angew. Chem., (1959), 71, 260 .

19 TRIPETT, Quart. Rev., (1963), 17, 406 .

20 M. SCHLOSSER, "Topics in Stereochemistry", (1970), 5, 1 .

21 J. RENCROFT, P. J. SAMMES, Quart. Rev. Chem. Soc., (1971), 25, 135 .

22 ZBIRAL, Synthesis (1974), 775 .

23 I. GOSNEY, A. G. ROWLEY, "Transformations via Phosphorus-Stabilized Anions. 1 : Stereoselective Synthesis of Alkenes via the Wittig Reactions", dans "Organophosphorous Reagents in Organic Synthesis", J.I.G. Gadogen Ed., Academic Press, New York, 1980 .

24 K. B. BECKER, Tetrahedron, Report N° 86 (1980), p. 1717 .

25 F. BOHLMANN, E. INHOFFEN, P. HERBST, Chem. Ber., (1957), 90, 1661 .

26 L.D. BERGELSON, M. M. SHEMYAKIN, Tetrahedron, (1963), 19, 149 .

27 L. D. BERGELSON, M. M. SHEMYAKIN, Angew. Chem. Intern. Ed., (1965), 2357 .

28 L. D. BERGELSON, V. A. VAVER, L. I. BARSUKOV, M. M. SHEMYAKIN, Tet. Lett., (1965), 2357 .

29 H. O. HOUSE, G. R. RAMUSSON, J. Org. Chem., (1961), 26, 4278 .

30 Référence [20] p. 4 .

31 Référence [3] p. 867 .

32 A. J. SPERIALE, D. E. BISSING, J. Amer. Chem. Soc., (1963), 85, 3878 .

33 E. VEDEJS, G. P. MEIER, K. A. J. SNOBLE, J. Amer. Chem. Soc., (1981), 103, 2823 .

34 E. VEDEJS, K. A. J. SNOBLE, J. Amer. Chem. Soc., (1973), 95, 5778 .

35 E. VEDEJS, K. A. J. SNOBLE, P. L. FUCHS, J. Org. Chem., (1973), 38, 1178 .

36 R. HOLLER, H. LISCHKA, J. Amer. Chem. Soc., (1980), 102, 4632 .

37 C. E. BERKOFF, Quart. Rev., (1969), 372 .

38 K. EITER, Prog. Chem. Org. Nat. Prod., (1970), 28, 204 .

39 D. E. EVANS, C. L. GREEN, Chem. Soc. Rev., (1973), 3, 74 .

40 J. G. Mc CONNELL, R. M. SILVERSTEIN, Angew. Chem. Int. Ed., (1973), 12, 644

41 P. KARLSON, D. SCHNEIDER, Naturwissenschaften, (1973), 60, 113 .

42 K. EITER, Pure Appl. Chem., (1975), 41, 201 .

43 J. A. KATZENELLENBOGEN, Science, (1976), 194, 139 .

44 R. ROSSI, Synthesis, (1977), 413 et 817 .
C. A. HENRICK, Tetrahedron, (1977), 33, 1845 .

45 K. MORI dans "Recent Developments in the Chemistry of Natural Carbon Compounds", vol. 9, R. Bognar, V. Bruckner, C. Czantay Eds., Heyden & Son, Philadelphia (1979) .

46 J. M. BRAND, J. C. YOUNG, R. M. SILVERSTEIN, Prog. Chem. Org. Nat. Prod., (1979), 37, 1 .

47 K. MORI dans "The Total Synthesis of Natural Products", vol. 4, J. Ap Simon Ed., Wiley Interscience, New York (1981) .

48 R. E. BALCH, J. Econ. Entomol., (1932), 25, 1143 .

49 R. G. SMITH, G. D. DAVES, G. E. DATERMAN, J. Org. Chem., (1975), 40, 1593 .

50 P. J. KOCIENSKI, G. J. CERNIGLIARO, J. Org. Chem., (1976), 41, 2927 .

51 K. MORI, M. UCHIDA, M. MATSUI, Tetrahedron, (1977), 33, 385 .

52 B. ACKEMARK, A. LJUNGQVIST, J. Org. Chem., (1978), 43, 4387 .

53 K. KONDO, S. MURAHASHI, Tet. Lett., (1979), 1237 .

54 M. FETIZON, C. LAZARE, J. Chem. Soc., (1978), 843 .

55 Org. Syn., col. Vol. III, p. 470 .

56 M. C. TOBIN "Laser Raman Spectroscopy", P. J. Elving, I. M. Kolthoff Eds., 1971, Sadtler Research Laboratory, Inc., "The Sadtler Standard Spectra" Raman Spectra N° 2790 R, 2798 R (1976) ; F. F. Cleveland "Determination of Organic Structures by Physical Methods", E. A. Brande, F. C. Nachod (1955) .

57 S. RANG, E. LIPPMAA, T. PEKH, O. EISEN, Festi N. S. V. Tead Akad. Toim Keem. Geol., (1968), 17, 294 .

58 E. LIPPMAA, S. RANG, O. EISEN, T. PEKH, Festi N. S. V. Ted. Akad. Toim. Keem. Geol., (1967), 16, 351 .

59 R. RATCLIFFE, R. RODEHORST, J. Org. Chem. (1970), 35, 4000 .

60 H. WALBAUM, A. ROSENTHAL, J. Prakt. Chem., (1930), 124, 55 .

61 E. SPATH, F. KESTLER, Ber. (1934), 67, 1496 .

62 L. RUZICKA, H. SCHINZ, Helv. Chim. Acta, (1934), 17, 1592 .

63 L. RUZICKA, H. SCHINZ, Helv. Chim. Acta, (1935), 18, 381 .

64 L. RUZICKA, H. SCHINZ, Helv. Chim. Acta, (1934), 17, 1602 .

65 H. HUNSDIECKER, Chem. Ber. (1947), 80, 137 .

66 F. SONDHEIMER, J. Amer. Chem. Soc., (1952), 74, 4040 .

67 W. G. JENNINGS, R. K. CREVELING, J. Food, Sci., (1963), 28, 91 .

68 H. E. NURSTEN, A. A. WILLIAMS, Chem. Ind. (1967), 486 .

69 W. G. JENNINGS, R. K. CREVELING, D. E. HEINZ, J. Food. Sci., (1964), 29, 730 .

70 R. K. CREVELING, W. G. JENNINGS, J. Agri. Food. Chem., (1970), 18, 19 .

71 G. OHLOFF, Prog. Chem. Org. Nat. Prod., (1978), 431 .

72 E. DEMOLE, M. WINTER, Helv. Chim. Acta, (1962), 45, 1250 ; voir aussi : A. K. IJIMA, H. MIZUNO, K. TAKAHASHI, Chem. Pharm. Bull., (1972), 20, 197 .

73 HEERINGA L. G., FEHN R., GROSSMAN J. D., MOOKHERJEE B. D., U S Pat., 16 oct. 1967, CA 71, 112 435 .

74 K. KONDO, E. SAITO, D. TUNEMOTO, Tet. Lett., (1975), 2275 .

75 P. DE CLERQ, R. MIJNGHEER, Bull. Soc. Chim. Belg., (1978), 87, 495 .

76 C. FEHR, J. GALINDO, G. OHLOFF, Helv. Chim. Acta, (1981), 64, 1247 .

77 E. E. van TAMELEN, M. SHAMMA, J. Amer. Chem. Soc., (1954), 76, 2315 .

78 H. O. HOUSE, R. G. CARLSON, H. BABAD, J. Org. Chem., (1963), 28, 3359 .

79 E. J. COREY, J. O. ALBIGHT, E. E. BARTON, S. HASHIMOTO, J. Amer. Chem. Soc., (1980), 102, 1435 .

80 K. C. NICOLAOU, S. P. SEITZ, W. J. SIPIO, J. F. BLOUNT, J. Amer. Chem. Soc., (1979), 101, 3884 .
K. C. NICOLAOU, Z. LYSENKO, J. Amer. Chem. Soc., (1977), 99, 3185 .

81 M. SEVRIN, D. van ENDE, A. KRIEF, Tet. Lett., (1976), 1643 .

82 D. L. J. CLIVE, G. J. CHITTATTN, V. FARINA, W. A. KIEL, S. M. MENCHEN, C. G. RUSSEL, A. SINGH, C. K. WONG, N. J. CURTIS, J. Amer. Chem. Soc., (1980), 102, 4438 .

83 J. ATTENBURROW, A. F. B. CAMERON, J. H. CHAPMAN, R. M. EVANS, B. A. HEMS,

A. B. A. JANSEN and T. WALKER, J. Chem. Soc., (1952), 1094 .

84 J. H. TUMLINSON, M. G. KLEIN, R. E. DOOLITTLE, T. L. LADD, A. T. PROVEAUX, Science, (1977), 197, 789 .

85 G. STORK, A. BRIZZOLARA, H. LANDESMAN, J. SZMUSZKOVICZ, R. TERRELL, J. Amer. Chem. Soc., (1963), 85, 207 .

86 a) P. A. GRIECO, E. WILLIAMS, H. TANAKA, S. GILMAN, J. Org. Chem., (1980), 45, 3537 .

b) E. J. COREY, A. VENKATESWARLU, J. Amer. Chem. Soc., (1972), 94, 6190 .

c) K. K. OGILVIE, Can. J. Chem., (1973), 51, 3799 .

87 M. Al NEIRABEYEH, J. C. ZIEGLER, B. CROSS, Synthesis, (1976), 811 .

88 H. IIO, M. ISOBE, T. KAWAI, T. GOTO, Tetrahedron, (1979), 35, 941 .

89 S. BERGSTRÖM, J. SJÖVALL, Acta Chem. Scand., (1960), 14, 1693 .

90 M. HAMBERG, B. SAMUELSSON, Proc. Nat. Acad. Sci., USA 70, 899 (1973) .
D. H. NUGTEREN, E. HAZELHOF, Biochem. Biophys. Acta, (1973), 326, 448 .

91 M. HAMBERG, J. SVENSSON, B. SAMUELSSON, Proc. Nat. Acad. Sci. USA, (1974), 71, 3824 .

92 S. MONCADA, R. GRYGLEWSKI, S. BUNTING, J. R. VAUE, Nature, (1976), 263, 663 .

93 R. C. MURPHY; S. HAMMARSTRÖM, B. SAMUELSSON, Proc. Nat. Acad. Sci., (1979), 76, 4275 .

94 R. J. FLOWER, La Recherche (1979), 10, 242 .

95 BINDRA J. S. dans "The Total Synthesis of Natural Products", vol. 4, (1981), Ap Simon Ed., Wiley Interscience, N. Y.

96 R. F. NEWTON, S. M. ROBERTS, Tetrahedron, (1980), 36, 2163 .

97 K. C. NICOLAOU, G. P. GASIC, W. E. BARNETTE, Angew. Chem. Int. Ed., (1978), 17, 293 .

98 P. CRABBE Ed. "Prostaglandin Research", Academic, N. Y. (1977) .

99 J. S. BINDRA, R. BINDRA, "Prostaglandin Synthesis", Academic Press, (1977) .

100 A. MITRA, "Synthesis of Prostaglandins", Wiley Interscience (1977) .

101 A. GUZMAN, J. M. MUCHOWSKI, M. A. VERA, Chem. Ind., (1975), 884 .

102 R. G. SALOMON, D. J. COUGHLIN, E. M. EASLER, J. Amer. Chem. Soc., (1979), 101, 3961 .

103 a) D. B. REUSCHLING, K. KUHLEIN, A. LINKIES, B. SCHOELKENS (Hoeschst A. G.) Ger. Offen., 2,646,855 ; 27 avril 77 ; C. A. (1978) 89, 75281 .

b) D. REUSCHLING, K. KUHLEIN, A. LINKIES, Tet. Let., (1977), 17 .

104 a) A. E. GREENE, J. P. DEPRES, M. C. MEANA, P. CRABBE, Tet. Let., (1976), 3755 .

b) P. CRABBE, A. GREENE (ANVAR), Ger. Offen., 2,729,432 ; 5 janv. 78 ; C. A. (1978) 88, 152116 .

c) A. E. GREENE, J. P. DEPRES, H. NOGANO, P. CRABBE, Tet. Lett., (1977), 2365 .

d) J. P. DERPES, A. E. GREENE, P. CRABBE, Tetrahedron, (1980), 37, 621 .

105 Organic Synthesis, Coll. Vol. 5, p. 755 .

106 M. SCHWARTZ, R. M. WATERS, Synthesis, (1972), 567 .

107 W. BOLAND, V. HANSEN, L. JAENICKE, Synthesis, (1979), 114 ; R. K. BOECKMAN, E. W. THOMAS, J. Amer. Chem. Soc., (1979), 101, 987 .

108 K. B. SHARPLESS, R. F. LAUER, J. Amer. Chem. Soc., (1973), 95, 2697 .

109 L. GHOSEZ, R. MONTAIGNE, A. ROUSSEL, H. VANLIERDE, P. MOLLET, Tetrahedron, (1971), 27, 615 .

110 W. C. STILL, M. KAHN et A. MITRA, J. Org. Chem., (1978), 43, 2923 .

PARTIE EXPERIMENTALE

- Les spectres I.R. ont été enregistrés à l'aide d'appareils PERKIN-ELMER 577 et 399, les valeurs rapportées sont exprimées en cm^{-1} .

- Les spectres de masse ont été enregistrés sur un appareil VARIAN CH 5 .

- Les spectres de R.M.N. ^{1}H ont été enregistrés sur les appareils VARIAN T 60 (60 MHz) et JEOL PMX 60 (60 MHz), le produit étant en solution dans le $CDCl_3$ ou CCl_4, les déplacements chimiques sont exprimés en ppm (réf. TMS) et les constantes de couplage en Hz (s : singulet, d : doublet, m : multiplet, t : triplet) .

- Les spectres de R.M.N. ^{13}C ont été enregistrés sur un appareil VARIAN CFT 20, le produit étant en solution dans le $CDCl_3$, les déplacements chimiques sont exprimés en ppm (réf. TMS) .

- Les points de fusion ont été déterminés à l'aide d'une micro-platine REICHERT et ne sont pas corrigés .

- Les purifications de produits et séparations de mélanges par chromatographie ont été effectuées par la technique de "Flash-chromatography" [110] .

UNDECENE-5 OL-1 (cis) 14

Le procédé décrit pour la synthèse de l'heptène-4 ol-1 17 est répétée avec les quantités suivantes :

- 8,54 g de bromure de triphénylhexylphosphonium (20 mmoles)
- 2,18 g de tertio-butylate de potassium (19,5 mmoles)
- 35 ml de THF anhydre
- 1,83 g d'hydroxypentanal (18 mmoles)

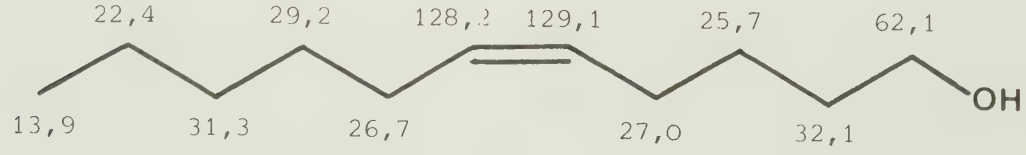
1,83 g d'alcool sont obtenus (60 %) après distillation (T = 63°C ; 0,01 mmHg

I.R. (CS_2) : 3630, 3430 (OH), 3010 (=CH-) .

R.M.N. ^1H ($CDCl_3$) : 3,6 (t, 2H), 5,3 (t, 2H, J = 5 Hz) .

Raman (pur) : 1653 cm^{-1}

R.M.N. ^{13}C ($CDCl_3$) :



UNDECENE-5 AL-1 (cis) 15

Le procédé décrit pour la synthèse de l'heptène-4 al-1 19 est répété avec les quantités suivantes :

- 13,4 g de pyridine (170 mmoles)
- 180 ml de dichlorométhane purifié
- 8,5 g d'anhydride chromique (CrO_3, 85 mmoles)
- 1,2 g d'alcool 14 (7,1 mmoles)

1,06 g d'aldéhyde sont obtenus (90 %) .

I.R. (CCl_4) : 3020 (=CH-), 2810, 2710 (-CHO), 1725 (C=O) .

R.M.N. ^1H (CCl_4) : 5,35 (m, 2H), 9,8 (m, 1H) .

HENEICOSENE-6 OL-11 (cis) 16

A une solution de bromure de n-décylmagnésium préparée à partir de tournure

de magnésium (60 mg, 2,5 mmol) et de n-bromodécane (550 mg, 2,5 mmol) dans 3 ml d'éther anhydre, sont ajoutés goutte à goutte 3 ml d'une solution d'aldéhyde 15 (336 mg, 2 mmol) dans 3 ml d'éther sec . Après 3 heures d'agitation à température ambiante, le mélange réactionnel est hydrolysé par 20 ml d'une solution concentrée de chlorure d'ammonium . L'extraction est faite à l'éther . La phase organique est lavée à l'eau, puis filtrée sur sulfate de sodium . Après évaporation du solvant, 448 mg d'alcool 16 sont obtenus (100 %) .

I.R. (CCl_4) : 3630 (OH), 3010 (=CH-) .

R.M.N. ^1H ($CDCl_3$) : 3,5 (m, 1H), 5,3 (m, 2H) .

Raman (pur, capillaire) : 1652 cm^{-1} .

Masse : m/e 310 (2), 292 (18), 124 (100), 310 M .

HENEICOSENE-6 ONE-11 1

Le procédé décrit pour la synthèse de l'heptène-4 al-1 19 est répété avec les quantités suivantes :

- 2,3 g de pyridine (29 mmoles)
- 30 ml de dichlorométhane
- 1,5 g d'anhydride chromique (CrO_3, 15 mmoles)
- 620 mg d'heneicosene-6 ol-11 (2 mmoles)

560 mg de cétone sont obtenus (95 %) .

I.R. (CCl_4) : 3010 (=CH-), 1718 (C=O) .

R.M.N. ^1H ($CDCl_3$) : 2,3 (t, 4H, J = 6 Hz), 5,3 (m, 2H) .

Raman (pur, capillaire) : 1652 cm^{-1} .

Masse : m/e 308 (12), 167 (34), 124 (100) 308 M .

MELANGE DE UNDECENE-5 OL-1 cis et trans 14 et 14'

Par rapport à la synthèse de l'undécène-5 ol-1 14 les modifications susceptibles de diminuer la sélectivité sont les suivantes :

1) utilisation du n-butyllithium comme base
2) la réaction s'effectue à température ambiante .

Les quantités suivantes ont été utilisées :

- 17,1 g de bromure de triphényl n-hexylphosphonium (40 mmoles)
- 25 ml d'une solution de n-butyllithium 1,6 M (ou 15 %) dans l'hexane (40 mmoles)
- 3,8 g d'hydroxy-2 tetrahydropyranne 8 (37 mmoles)

1,8 g de mélange cis et trans a été isolé (29 %) .

I.R. (film) : 3335 (OH), 3010 (=CH-) .

Raman (pur, capillaire) : 1671 cm^{-1} (C=C trans, C=C cis) .

Analyse quantitative :

Les deux isomères ont été séparés par C.L.H.P. sur une colonne (50 x 0,46 cm de pyrocarbone sur silice*, avec du méthanol comme phase liquide (débit 0,5 cm^3/mn Les deux isomères cis et trans ont été détectés par un réfractomètre différentiel (Waters) avec des temps d'élution respectifs : 18,5 mn (80 %) et 23 mn (20 %) .

Les deux isomères ont aussi été séparés par C.G.L. sur une colonne capillair garnie de noir de carbone graphité : Sterling F.T.G., à 0,4 % de polyphényl sulfon éther .

γ-BUTYROLACTOL 9

A une solution de 6 g de γ-butyrolactone (70 mmol) dans 150 ml de toluène anhydre sont ajoutés à - 78°C, sous argon et goutte à goutte (1 h 15), 96 ml d'une solution d'hydrure de diisobutylaluminium à 20 % dans l'hexane . L'agitation est maintenue pendant 1/2 heure, puis l'excès de dibal est détruit à - 75°C avec 3 fois 17 ml d'isopropanol .

A 0°C le mélange est hydrolysé avec 11 ml d'eau de manière à ce que la température reste inférieure à 3°C . Une spatule de célite et une de sulfate de sodium sont alors ajoutées et le tout est agité pendant 3/4 d'heure . La suspension est filtrée sur Büchner et le précipité est lavé à l'hexane . Le solvant est évaporé et le résidu se sépare en 2 phases : la phase inférieure est le γ-butyrolactol 9 qui est séparé dans une ampoule à décanter .

4,29 g de lactol sont obtenus (70 %) .

I.R. (CS_2) : 3605, 3420 (OH), 1728 (C=O) .

HEPTENE-4 OL-1 (cis) 17

A une suspension de 2,18 g de tertiobutylate de potassium (20 mmol) dans 35 ml de THF anhydre, sont ajoutés sous atmosphère inerte, 7,7 g de bromure de triphénylpropylphosphonium (20 mmol) . La coloration orange vif apparaît et simultanément un précipité apparaît . Après 1 heure d'agitation, la solution est refroidie à - 78°C et 1,61 g de butyrolactol (18,5 mmol) y sont ajoutés . Peu à peu,

* préparée par le Laboratoire de Chimie Analytique Physique de l'Ecole Polytechnique à PALAISEAU .

l'intensité de la coloration diminue . Après 1/2 heure à - 78°C, 1/2 heure à 0°C et une heure à température ambiante, le solvant est évaporé sous vide . Le produit est séparé du résidu par entraînement à la vapeur : 1,25 g sont obtenus (60 %) .

I.R. (CS_2) : 3630, 3430 (OH), 3010 (=CH-) .

R.M.N. ^1H (CCl_4) : 0,92 (t, 3H, J = 7,5 Hz), 1-2,5 (m, 6H), 3,5 (t, 2H, J = 6 Hz) 4 (m, 1H), 5,3 (t, 2H, J = 4,5 Hz) .

Raman (pur) : 1652 cm^{-1} (C=C cis) .

R.M.N. ^{13}C ($CDCl_3$) :

HEPTENE-4 AL-1 (cis) 19

A une solution de 39 ml de pyridine dans 400 ml de dichlorométhane purifié, sont ajoutés à 0°C par petites quantités, 24 g d'anhydride chromique (240 mmol) . Après 15 mn d'agitation sont ajoutés 3 g d'heptenol 17 (26,5 mmol) . L'agitation est maintenue pendant 15 mn . 200 ml d'éther sont ajoutés, et la solution est filtrée sur florisil . La phase organique est lavée avec une solution HCL 6 %, puis à l'eau . Après filtration sur sulfate de sodium et évaporation du solvant (T < 40°C), 2,8 g d'aldéhyde 19 sont obtenus (90 %) .

I.R. (CS_2) : 2810, 2710 (-CHO), 3010 (=CH-), 1725 (C=O) .

R.M.N. ^1H (CCl_4) : 0,95-1 (t, 3H, J = 7,5 Hz), 1,8-2,6 (m, 6H), 5,33 (m, 2H), 9,6 (m, 1H) .

NONADIENE-2,6 OATE DE METHYLE (trans, cis) 20

A une solution de 1,8 g d'hydrure de sodium à 50 % (37,5 mmol) dans 120 ml de monoglyme anhydre, on ajoute 6,825 g de triméthylphosphonoacétate (37,5 mmol), goutte à goutte et en agitant vigoureusement . Après une heure à température ambiante, les 4,2 g d'aldéhyde 19 (37,5 mmol) sont

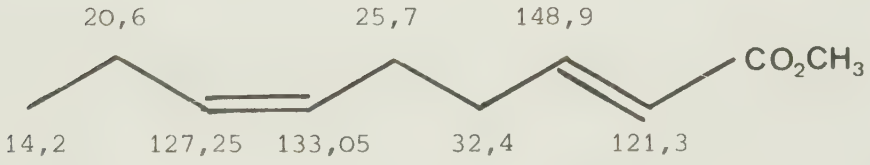
ajoutés suffisamment lentement pour que la température ne dépasse pas 25°C . Après 15 minutes, le mélange réactionnel est versé dans l'eau et le produit est extrait à l'éther .

6,18 g d'ester insaturé sont obtenus (95 %) .

I.R. (CCl_4) : 3010 (=CH-), 1730 (C=O), 1660 (C=C) .

R.M.N. ^1H (CCl_4) : 0,95 (t, 3H, J = 7,5 Hz), 1,8-2,3 (m, 6H), 3,63 (s, 3H), 5,33 (m, 2H), 5,6-7,3 (m, 2H) .

R.M.N. ^{13}C ($CDCl_3$) :



NONADIENE-2,6 OL-1 (trans, cis) 21

A une solution de 168 mg de nonadiene-2,6 oate de méthyle (1 mmol) dans 4 ml de toluène anhydre, sont ajoutés à - 10°C, goutte à goutte, sous atmosphère inerte, 2,5 ml d'une solution d'hydrure de diisobutylaluminium à 20 % dans le toluène (2,7 mmol) . Après 1/2 heure de réaction, le mélange est hydrolysé avec 50 ml de méthanol, suffisamment lentement pour que la température ne dépasse pas 5°C . Le précipité est filtré, puis rincé avec 100 ml de méthanol tiède . Le solvant est évaporé et le résidu est redissous dans 100 ml d'éther . Après filtrage sur sulfate de sodium et évaporation du solvant, 125 mg de nonadiénol sont obtenus (90 %) .

I.R. (CCl_4) : 3620, 3400 (OH), 3010 (=CH-), 1670 (C=C) .

R.M.N. ^1H (CCl_4) : 1,08 (t, 3H, J = 7,5 Hz), 2,21 (m, 6H), 2,7 (s, 1H), 4,15 (d, 2H), 5,47 (m, 2H, cis), 5,78 (m, 2H, trans) .

DECENE-4 OL-1 (cis) 22

Le procédé décrit pour la synthèse de l'heptène-4 ol-1 17 est répété avec les quantités suivantes :

- 2,18 g de tertiobutylate de potassium (20 mmol

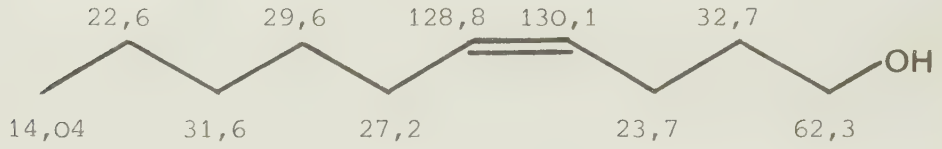
- 35 ml de THF anhydre
- 8,54 g de bromure de triphénylhexylphosphonium (20 mmoles)
- 1,6 g de butyrolactol brut (18,3 mmoles) .

1,71 g de décenol sont obtenus (60 %) .

I.R. (CCl_4) : 3660 (OH), 3020 (=CH-) .

R.M.N. ^1H ($CDCl_3$) : 0,9 (t, 3H, J = 6 Hz), 1-2,4 (m, 2H), 2,5 (s, 1H), 3,6 (t, 2H, J = 6 Hz), 5,37 (t, 2H, J = 5 Hz) .

R.M.N. ^{13}C ($CDCl_3$) :



DECENE-4 AL-1 (cis) 23

Le procédé décrit pour la synthèse de l'heptène-4 al-1 19 est répété avec les quantités suivantes :

- 13,4 g de pyridine (170 mmoles)
- 180 ml de dichlorométhane purifié
- 8,5 g d'anhydride chromique (CrO_3, 85 mmoles)
- 1,1 g de décenol 22 (7,1 mmoles) .

0,98 g d'aldéhyde sont obtenus (90 %) .

I.R. (CCl_4) : 3020 (=CH-), 2810, 2710 (-CHO), 1725 (C=O) .

R.M.N. ^1H (CCl_4) : 0,83 (m, 3H), 1-2,5 (m, 12H), 5,35 (m, 2H), 9,8 (m, 1H) .

DODECADIENE-2,6 OATE D'ETHYLE (trans, cis) 24

Le procédé décrit pour la synthèse de nonadiénoate de méthyle 20 est répété avec les quantités suivantes :

- 0,35 g d'hydrure de sodium à 60 % dans l'huile (8,8 mmoles)
- 37,5 ml de monoglyme anhydre
- 4,2 g de triéthylphosphonoacétate (8,8 mmoles)
- 1,230 g de décenal 23 (8 mmoles) .

1,0 g d'ester est obtenu (65 %) .

I.R. (CCl_4) : 3010 (=CH-), 1730 (C=O), 1660 (C=C) .

R.M.N. ^1H ($CDCl_3$) : 4,2 (q, 2H, J = 7,5 Hz), 5,33 (m, 2H, cis), 5,75 (d, 1H), 6,88 (d détriplé, 1H) .

DODECADIENE-2,6 OATE DE METHYLE 25

Le procédé décrit pour la synthèse du nonadiénoate de méthyle 20 est répété avec les quantités suivantes :

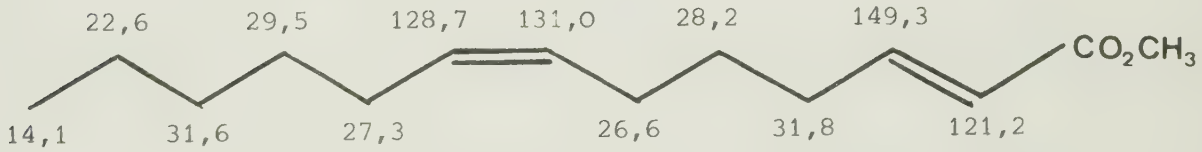
- 0,75 g d'hydrure de sodium à 60 % dans l'huile (19 mmoles)
- 3,7 g de triméthylphosphonoacétate (20 mmoles)
- 100 ml de monoglyme anhydre
- 1,92 g de décénal 23 (12,5 mmol .

1,7 g d'ester sont obtenus (65 %) .

I.R. (CCl_4) : 3010 (=CH-), 1730 (C=O), 1660 (C=C) .

R.M.N. ^1H ($CDCl_3$) : 4,2 (q, 2H, J = 7,5 Hz), 5,33 (m, 2H, cis), 5,75 (d, 1H), 6,88 (d détriplé, 1H) .

R.M.N. ^{13}C ($CDCl_3$) :



DECENE-5 OL-1 (cis) 18

La procédure décrite pour la synthèse de l'heptène-4 ol-1 17 est répétée avec les quantités suivantes :

- 7 g de bromure de triphénylpentylphosphonium (17 mmoles)
- 1,89 g de tertiobutylate de potassium (17 mmoles)
- 32 ml de THF anhydre
- 1,58 g d'hydroxypentanal (15,5 mmoles) .

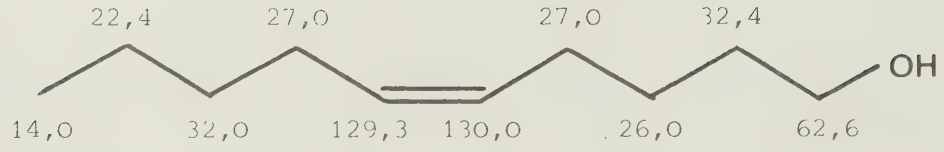
1,44 g d'alcool 18 sont obtenus (60 %) .

I.R. (CS_2) : 3630, 3430 (OH), 3010 (=CH-) .

R.M.N. ^1H ($CDCl_3$) : 3,6 (t, 2H), 5,3 (t, 2H, J = 5 Hz) .

Raman (pur) : 1653 cm^{-1} .

R.M.N. ^{13}C ($CDCl_3$) :



DECENE-5 ISOVALERATE 2

Un mélange de 200 mg de décène-5 ol-1 18 (1,25 mmol), 1 g d'acide isovalérique (10 mmol), 5 mg d'acide p-toluène sulfonique et 30 ml de benzène, est chauffé à reflux avec un Dean-Stark pendant 24 heures . L'évolution de la réaction est suivie par C.C.M. . Le mélange est extrait à l'éther et la phase organique est lavée avec une solution de bicarbonate de sodium, puis avec une solution saturée de chlorure de sodium . Après filtrage sur sulfate de sodium et évaporation du solvant, 220 mg d'ester sont obtenus (70 %) .

I.R. (CCl_4) : 3010 (=CH-), 1730 (C=O) .

R.M.N. ^1H ($CDCl_3$) : 4,1 (t, 2H, J = 6 Hz), 5,4 (t, 2H, J = 5 Hz) .

TRIDECADIENE-2,7 oate d'éthyle (trans, cis) 26

Le procédé décrit pour la synthèse du nonadiénoate de méthyle 20 est répété avec les quantités suivantes :

- 215 mg d'hydrure de sodium à 60 % dans l'huile (5,4 mmoles)
- 1,21 g de triéthylphosphonoacétate (5,4 mmoles)
- 11 ml de monoglyme anhydre
- 0,8 g de undecen e-4 al (4,8 mmoles) .

750 mg d'ester insaturé 26 sont obtenus (70 %) .

I.R. (CCl_4) : 3010 (=CH-), 1730 (C=O), 1660 (C=C) .

R.M.N. ^1H ($CDCl_3$) : 4,2 (q, 2H, J = 7,5 Hz), 5,33 (m, 2H, cis), 5,75 (d, 1H), 6,88 (d détriplé, 1H) .

HYDROXY-7 HEPTENE-2 OATE D'ETHYLE (trans) 30

A une solution vigoureusement agitée de 212 mg (5,4 mmol) d'hydrure de sodium (à 60 % dans l'huile) dans 11 ml de monoglyme anhydre (dist. sur CaH_2), sont ajoutés goutte à goutte 1,2 g de triéthylphosphonoacétate .

Après 1/2 heure d'agitation à température ambiante, 510 mg (5 mmol) d'hydroxypentanal 8 sont ajoutés tout en maintenant la température inférieure à 25°C . Après 15 mn, la solution est versée dans l'eau et l'extraction est faite à l'éther . La phase organique est filtrée sur sulfate de sodium et après évaporation du solvant, 770 mg d'ester 30 sont obtenus (90 %) .

I.R. (CCl_4) : 3620 (OH), 1720 (C=O), 1655 (C=C) .

R.M.N. ^1H ($CDCl_3$) : 3,66 (m, 2H), 4,25 (q, 2H, J = 7,5 Hz), 5,9 (m, 1H), 7 (m, 1H) .

ETHER DE TETRAHYDROPYRANNYLE DE L'HYDROXY-7 HEPTENE-2 OATE D'ETHYLE (trans) 34

Un mélange de 172 mg d'hydroxy-7 heptene-2 oate d'éthyle 30 (1 mmol), 252 mg de dihydropyranne (3 mmol) et 8 ml de dichlorométhane, est agité pendant 2 heures . Le mélange réactionnel est alors versé dans une solution de bicarbonate de soude à 10 % . Le mélange est extrait à l'éther . La phase organique est filtrée sur sulfate de sodium et le solvant est évaporé sous vide . Le résidu est purifié par chromatographie sur couche mince de gel de silice (pentane/éther : 1/3) . 172 mg de produit 34 sont isolés (67 %) .

I.R. (CCl_4) : 1720 (C=O) .

R.M.N. ^1H (CCl_4) : 3-4 (m, 4H), 4,49 (s, 1H), 5,53-7,1 (m, 2H) .

ETHER DE TETRAHYDROPYRANNYLE DE L'HYDROXY-7 HEPTENE-2 OL-1 (trans) 35

Le procédé décrit pour la synthèse du diol 31 est répété avec les quantités suivantes :

- 2,6 g d'ester 34 (10 mmoles)
- 30 ml de toluène distillé
- 18 ml d'une solution d'hydrure de diisobutylaluminium à 20 % dans le toluène (20 mmoles) .

Après chromatographie sur une colonne de gel de silice (pentane/éther : 1/3) 1,2 g d'alcool 35 sont obtenus (60 %) .

I.R. (CCl_4) : 3620 (OH) .

R.M.N. ^1H (CCl_4) : 3-4 (m, 6H), 4,45 (5, 1H), 5,49 (m, 2H) .

ETHER DE TETRAHYDROPYRANNYLE DE L'HYDROXY-7 HEPTENE-2 AL-1 (trans) 36

Le procédé décrit pour la synthèse de l'heptène-4 al-1 19 est répété avec les quantités suivantes :

- 0,3 g d'anhydride chromique (3 mmoles)
- 0,474 g de pyridine (6 mmoles)
- 7,5 ml de dichlorométhane
- 107 mg d'alcool 35 (0,5 mmoles) .

68 mg d'aldéhyde 36 sont obtenus (65 %) .

I.R. (CS_2) : 1690 (-C=O) .

R.M.N. ^1H (CCl_4) : 3-4 (m, 4H), 4,43 (s, 1H), 5,8-7 (m, 2H), 9,4 (d, 1H, J = 8 Hz) .

ETHER DE TETRAHYDROPYRANNYLE DU DECADIENE-5,7 OL-1 (trans, cis) 37

Le procédé décrit pour la synthèse de l'heptène-4 ol-1 17 est répété avec les quantités suivantes :

- 2,66 g de bromure de triphénylpropylphosphonium (6,9 mmoles)
- 706 mg de tertiobutylate de potassium (6,3 mmoles)
- 30 ml de THF anhydre
- 630 mg d'aldéhyde 36 (3 mmoles) .

424 mg d'éther de T.H.P. 37 sont obtenus (60 %) .

I.R. (CCl_4) : 3010 (=C-H) .

R.M.N. ^1H (CCl_4) : 3-4 (m, 4H, O-CH_2), 4,33 (s, 1H), 4,83-6,33 (m, 4H) .

DECADIENE-5,7 OL-1 (trans, cis) 33

Une solution de 60 mg d'éther de tétrahydropyrannyle 37 (0,25 mmol) dans un mélange 2/1/0,3 acide acétique/eau/THF est agitée à 37°C pendant 4 heures . Le mélange réactionnel est extrait à l'éther . La phase organique est lavée à l'eau puis filtrée sur sulfate de sodium . Après évaporation du solvant, 25 mg d'alcool 33 sont obtenus (64 %) .

I.R. (CCl_4) : 3620 (OH), 3010 (=CH) .

R.M.N. ^1H (CCl_4) : 3,5(m, 3H), 5-6,5 (m, 4H) .

ACIDE DECADIENE-5,7 OIQUE (trans, cis) 29

A une solution de 50 mg d'alcool diénique 33 (3,2 mmol) dans 8 ml d'acétone purifiée sont ajoutées à 0°C, 7 gouttes de réactif de Jones . Après 10 minutes, la solution est hydrolysée avec un mélange eau/méthanol . La solvant est alors évaporé et le résidu est extrait à l'éther . La phase organique est lavée avec une solution saturée de chlorure de sodium, puis filtrée sur sulfate de sodium . Après évaporation de l'éther, 30 mg d'acide sont obtenus (55 %) .

I.R. (CCl_4) : 1710 (acide) .

R.M.N. ^1H (CCl_4) : 8,43 (s, 1H), 5,0-6,5 (m, 4H) .

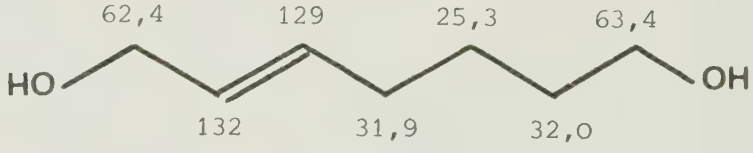
HYDROXY-7 HEPTENE-2 OL-1 (trans) 31

A une solution de 172 mg d'ester insaturé 30 (1 mmol) dans 4 ml de toluène, sont ajoutés, goutte à goutte sous atmosphère inerte et à - 10°C, 3 ml d'une solution d'hydrure de diisobutylaluminium à 20 % dans le toluène . Après 1/2 heure le mélange réactionnel est hydrolysé avec 15 ml de méthanol en maintenant la température comprise entre - 5°C et + 5°C . La suspension obtenue est filtrée et le précipité est lavé au méthanol . Après filtrage sur sulfate de sodium et évaporation du solvant, 132 mg de diol 31 sont obtenus (88 %) .

I.R. (CCl_4) : 3620 (OH) .

R.M.N. ^1H ($CDCl_3$) : 5,66 (m, 2H), 4,1 (m, 2H), 3,6 (m, 2H) .

R.M.N. ^{13}C ($CDCl_3$) :



HYDROXY-7 HEPTENE-2 AL-1 (trans) 32

A une solution de 800 mg d'hydroxy-7 heptene-2 ol-1 (trans) dans 52 ml de chloroforme distillé, sont ajoutés sous argon et à température ambiante, 10,4 g de bioxyde de manganèse (120 mmol) . 30 minutes après la suspension est filtrée sur un mélange célite/sulfate de sodium .

0,72 g d'aldéhyde sont obtenus (90 %) .

I.R. (CCl_4) : 3620, 3420 (OH), 2820, 2720 (-CHO), 1695 (C=O) .

R.M.N. ^1H (CCl_4) : 5,7-7 (m, 2H), 9,45 (d, 1H), 3,6 (m, 2H) :

DECADIENE-5,7 OL-1 (trans, cis) 33

Le procédé décrit pour la synthèse de l'heptene-4 ol-1 17 est répété avec les quantités suivantes :

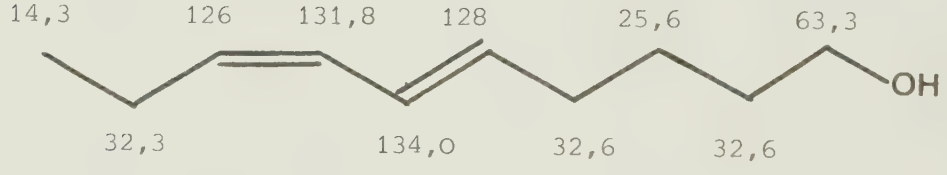
- 10,5 g de bromure de triphénylpropylphosphonium (27 mmoles)
- 2,85 g de t-butylate de potassium (25 mmoles)
- 2,5 g d'hydroxy-7 heptene-2 al-1 (cis) 32 (17 mmoles)
- 105 ml de THF anhydre .

2,05 g de diène 33 sont obtenus (60 %) .

I.R. (CCl_4) : 3620 (OH), 3010 (=CH) .

R.M.N. ^1H (CCl_4) : 3,5 (m, 2H), 5-6,5 (m, 4H) .

R.M.N. ^{13}C ($CDCl_3$) :



HEXENE-5 OL-1 44

Le procédé décrit pour la synthèse de l'heptene-4 ol-1 17 est répété avec les quantités suivantes :

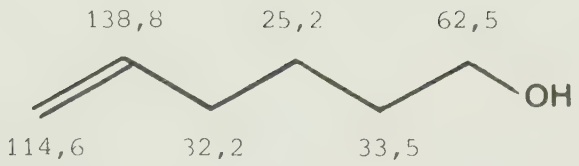
- 10,2 g d'hydroxypentanal (0,01 mole)
- 39,3 g de bromure de triphénylméthylphosphonium (0,11 mole)
- 11,2 g de t-butylate de potassium (0,1 mole)
- 150 ml de THF anhydre .

13 g d'hexene-5 ol-1 44 sont obtenus (65 %) .

I.R. (CCl_4) : 3615 (OH), 3080 (=CH), 1645 (C=C), 910-990 ($=CH_2$) .

R.M.N. ^1H ($CDCl_3$) : 3,6 (t, 2H, J = 6 Hz), 4,73-6,1 (m, 3H) .

R.M.N. ^{13}C ($CDCl_3$) :



ACIDE HEXENE-5 OIQUE 45

Le procédé décrit pour l'acide décadiène-5,7 oique 45 est répété avec les quantités suivantes :

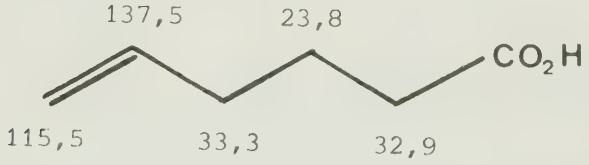
- 150 mg d'hexene-5 ol-1 44 (1,5 mmole)
- 10 ml d'acétone purifiée
- 0,8 ml de réactif de Jones

155 mg d'acide sont obtenus (90 %) .

I.R. (CCl_4) : 3080(=C-H), 1710 (acide) .

R.M.N. ^{1}H ($CDCl_3$) : 1,4-2,48 (m, 6H), 4,8-5,1 (m, 3H), 9,3 (s, 1H) .

R.M.N. ^{13}C ($CDCl_3$) :



IODO-6 HEXANOLIDE-5 47

Un mélange de 570 mg d'acide hexene-5 oique 45, 1,26 g de bicarbonate de sodium, 60 ml d'eau, 5 g d'iodure de potassium (30 mmol), 1,27 g d'iode (10 mmol), est agité pendant 24 heures . L'extraction est effectuée à l'éther . La phase organique est lavée avec une solution concentrée de thiosulfate de sodium, puis à l'eau . Après filtration sur sulfate de sodium et évaporation du solvant, 570 mg de lactone sont obtenus (48 %) .

I.R. ($CHCl_3$) : 1735 (C=O) .

(PHENYLSELENO-6) HEXANOLIDE-5 46

A un mélange de 114 mg d'acide hexene-5 oique 45 (1 mmol), 90 mg de pyridine (1 mmol), 5 ml de dichlorométhane, sont ajoutés à - 78°C, 212 mg de chlorure de phényle sélénium . Après 30 mn le mélange est porté à température ambiante . Le solvant est évaporé et le produit est séparé par chromatographie sur gel de silice (CH_2Cl_2) .

215 mg de lactone 46 sont isolés (80 %) .

I.R. ($CHCl_3$) : 1730 (C=O), 3060 (CH aromatique) .

R.M.N. ^1H ($CDCl_3$) : 4,3 (m, 1H), 7,43 (m, 5H) .

(PHENYLSELENO-1 HEXYL)2 TETRAHYDROPYRANNE 38

Le procédé décrit pour la synthèse du dérivé 46 est répété avec les quantités suivantes :

- 170 mg d'undécène-5 ol-1 (cis (1 mmole)
- 2 ml de dichlorométhane
- 212 mg de chlorure de phényle sélénium .

Le mélange brut est purifié par chromatographie sur gel de silice (pentane/éther : 1/3) . 220 mg de dérivé sélénié 38 sont isolés (70 %) .

I.R. (CCl_4) : 3060 (ν_{CH} aromatique) .

R.M.N. ^1H (CCl_4) : 2,65-4,1 (m, 4H), 7,25 (m, 5H) .

(HEXENE-1 YL)2 TETRAHYDROPYRANNE (trans) 39

A une solution de 150 mg (0,61 mmol) de dérivé sélénié 38 dans 6 ml de dichlorométhane, sont ajoutés à - 20°C et sous argon, une solution de 145 mg d'acide méta-chloroperbenzoïque à 80 % dans 2 ml de dichlorométhane . Après 20 mn la solution est ramenée à température ambiante et au bout de 10 minutes, 12 mg de triéthylamine (1,22 mmol) dans 2 ml de dichlorométhane sont ajoutés . Après une nuit, le solvant est évaporé et le résidu est purifié par chromatographie (CH_2Cl_2 éluant) . 45 mg d'hexenyltétrahydropyranne sont isolés (58 %) .

R.M.N. ^1H (CCl_4) : 3-4 (m, 3H), 5,33 (m, 2H) .

ACIDE UNDECENE-5 OIQUE (cis) 40

Le procédé décrit pour la synthèse de l'acide décadiène-5,7 oique 29 est répété avec les quantités suivantes :

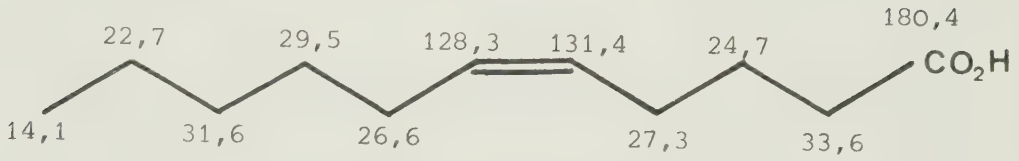
- 3 g d'alcool 14 (18 mmoles)
- 300 ml d'acétone purifiée
- 17 ml de réactif de Jones (1,2 eq) .

3,17 g d'acide sont obtenus (95 %) .

I.R. (CCl_4) : 1710 (C=O) .

R.M.N. ^1H (CCl_4) : 5,3 (m, 2H), 11 (s, 1H) .

R.M.N. ^{13}C ($CDCl_3$) :



(PHENYLSELENO-6)UNDECANOLIDE-5 41

Le procédé décrit pour le dérivé 46 est répété avec les quantités suivantes :

- 370 mg d'acide undécène-5 oique (cis) (2 mmoles)
- 10 ml de dichlorométhane
- 180 mg de pyridine
- 425 mg de chlorure de phényl sélénium .

Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (CH_2Cl_2) .

540 mg de lactone 41 sont obtenus (80 %) .

I.R. (film) : 3060 (C-H aromatique), 1735 (CO) .

R.M.N. ^1H ($CDCl_3$) : 3,23 (m, 1H), 4,3 (m, 1H), 7,45 (m, 5H) .

UNDECENE-6 OLIDE-5 42

A une solution de 113 mg de dérivé sélénié 41 (0,33 mmol) dans 2 ml de THF anhydre, est ajoutée à 0°C et goutte à goutte, 0,5 ml d'une solution d'eau oxygénée à 3 % (1 eq) préparée à partir de 0,43 ml H_2O_2 à 30 % et 4,3 ml

de THF . Après 16 heures d'agitation à température ambiante, le mélange réactionnel est extrait à l'éther . La phase organique est filtrée sur sulfate de sodium . Après évaporation du solvant, 40 mg de lactone sont obtenus (66 %) . Le produit se trouve en équilibre avec sa forme hydrolysée ouverte (acide alcool) .

I.R. (CCl_4) : 3620 (OH), 1740 (C=O), 1710 (acide) .

R.M.N. ^1H (CCl_4) : 4 (m, 1H), 5,4 (m, 2H), 6,7 (s, 2H, protons acide et hydroxyle) .

UNDECANOLIDE-5 43

Un mélange constitué de 290 mg d'hydrure de tri-n-butyl étain (1 mmol), 1,7 mg d'azobis-isobutyronitrile (0,01 mmol), 170 mg de dérivé sélénié 41 (0,5 mmol) et 3 ml de toluène distillé, est agité sous atmosphère inerte pendant 15 mn . Le tout est alors chauffé à 110°C pendant 1 heure . Le solvant est évaporé, et le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (dichlorométhane) .

50 mg de lactone 43 sont obtenus (54 %) .

I.R. (CCl_4) : 1740 (C=O) .

R.M.N. ^1H ($CDCl_3$) : 4,16 (m, 1H) .

SEL DE POTASSIUM DE L'ANION DE L'OXO-2 CYCLOPENTANE CARBOXYLATE DE METHYLE

A un mélange de 1,12 g d'hydroxyde de potassium, 0,3 ml d'eau dans 5,5 ml d'éthanol, sont ajoutés à 5°C, 3,12 g d'orthocarboxylate-cyclopentanone . Après 2 mn de réaction, 3 ml d'éther sont ajoutés, et le tout est porté à température ambiante . Le précipité est filtré sur Büchner puis est lavé à l'éthanol froid puis à l'éther froid . Le produit est conservé sous vide .

OXO-2 CYCLOPENTYL ACETATE D'ETHYLE 50

Un mélange constitué de 45 g de cyclopentanone, 61 ml de pyrrolidine (1,2 eq) et 750 ml de benzène est chauffé à reflux dans un ballon équipé d'un appareil Dean-Stark pendant 7 heures . Le solvant est ensuite évaporé . Le résidu est dissout dans 80 ml de méthanol sec et on y ajoute, goutte à goutte, 75 ml de bromo-acétate d'éthyle (1,2 eq) . Le mélange est chauffé à reflux pendant 3 heures, puis refroidi et dilué avec 100 ml d'eau, et chauffé à reflux pendant 2 heures . Après évaporation du solvant, le résidu est redissous dans de l'éther . La phase organique est alors lavée à l'eau salée, filtrée sur sulfate de sodium, puis concentrée . Le résidu est distillé sous vide pour donner 40 g d'oxo-2 cyclopentyl acétate d'éthyle 50 (45-55 %) .

I.R. (CCl_4) : 1740 (C=O) .

R.M.N. ($CDCl_3$) : 1,23 (t, 3H, J = 7,5 Hz), 2,2 (m, 7H), 2,6 (d, 2H), 4,15 (q, 2H, J = 7,5 Hz) .

ETHOXYCARBONYL-6 HEXANOLIDE-5 51

Une suspension de 450 mg d'acide méta-chloroperbenzoique (85 %) (2,25 mmol), 190 mg de bicarbonate de sodium (2,25 mmol) dans 10 ml de dichlorométhane est refroidie à 0°C . 250 mg de céto-ester 50 (1,5 mmol) sont alors ajoutés et le tout est agité pendant 24 heures à 0°C . La suspension est filtrée et 15 ml d'une solution de thiosulfate de sodium à 10 % sont ajoutés . Le mélange est alors extrait à l'éther . La phase organique est lavée successivement avec une solution de bicarbonate, à l'eau, puis elle est filtrée sur sulfate de sodium . Après évaporation du solvant, le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (pentane/éther : 1/5) .

1,2 g de lactone sont obtenus (55 %) .

I.R. (CCl_4) : 1740 (C=O) .

R.M.N. ^1H (CCl_4) : 4,6 (m, 1H), 4,1 (q, 2H, J = 7,5 Hz) .

DIOL 54

A une suspension de 2,19 g (57 mmol) de $LiAlH_4$ dans 150 ml d'éther sec, e ajoutée goutte à goutte une solution de 5,1 g (30 mmol) de céto-ester 50 dans 75 ml d'éther sec . Après 2 heures d'agitation à température ambiante, le mélan réactionnel est hydrolysé successivement avec 2,2 g d'eau, 2,2 g d'une solution de soude à 15 % et 6,6 g d'eau . Le mélange est filtré sur sulfate de sodium et après évaporation du solvant, 3,5 g de diol 54 sont obtenus (90 %) .

I.R. ($CHCl_3$) : 3670, 3400 (OH) .

R.M.N. ^1H ($CDCl_3$) : 3,6 (m, 3H) .

DIOL MONOBLOQUE 55 SOUS FORME D'ETHER DE T-BUTYLDIMETHYLSILYLE

A une solution de 1,3 g de diol 54 (10 mmol), 1,7 g d'imidazole (25 mm dans 2,6 ml de diméthylformamide distillé, sont ajoutés à - 20°C, 1,8 g de t-butyldimethylchlorosilane (12 mmol) . L'agitation est maintenue pendant 3/4 heure Le mélange réactionnel est extrait à l'éther . La phase organique est séchée su sulfate de sodium et après évaporation du solvant sous vide, 2,08 g d'éther de t-butyldiméthylsilyle 55 sont obtenus (mélange de deux isomères : 80-85 %) .

I.R. (CCl_4) : 3680, 3445 (-OH) .

R.M.N. ^1H (CCl_4) : 3,6 (m, 3H), 0,83 (s, 9H), 0,0 (s, 6H) .

CETONE ETHER 56

L'oxydation décrite pour la synthèse de l'heptene-4 al 19 est répétée avec les quantités suivantes :

- 2,45 g d'anhydride chromique (24,5 mmoles)
- 3,9 g de pyridine anhydre (49 mmoles)
- 62 ml de dichlorométhane purifié
- 1 g d'alcool 55 (4,1 mmoles) .

Après extraction, 0,73 g de cétone 56 sont obtenus (73 %) .

I.R. (CCl_4) : 1737 (C=O) .

R.M.N. ^1H (CCl_4) : 3,6 (t, 2H, J = 6 Hz), 0,83 (s, 9H), 0,0 (s, 6H) .

LACTONE 57

A une suspension de 500 mg d'acide métachloroperbenzoique à 85 % (2,5 mmol) et 210 mg de bicarbonate de sodium (2,5 mmol) dans 7,5 ml de dichlorométhane, sont ajoutés goutte à goutte et à zéro degré, une solution de 300 mg de cétone 56 dans 2,5 ml de dichlorométhane . Après 18 heures d'agitation à 0°C, 10 ml d'une solution de thiosulfate de sodium à 10 % sont ajoutés . L'extraction se fait à l'éther et la phase organique est lavée au bicarbonate, puis séchée sur sulfate de sodium . Après filtration sur alumine neutre et évaporation du solvant, 280 mg de lactone 57 sont obtenus (87 %) .

I.R. (CCl_4) : 1745 (-CO-O-) .

R.M.N. ^1H (CCl_4) : 0,0 (s, 6H), 0,8 (s, 9H), 1,3-2,1 (m, 6H), 2,1-2,53 (m, 2H), 3,1 (m, 2H), 4,2 (m, 1H) .

LACTONE ALCOOL 58

A une solution de 580 mg de lactone 57 dans 3 ml de THF anhydre, sont ajoutés à 0°C, 9,2 ml d'une solution 0,5 M dans le THF de fluorure de tétra-n-butylammonium deshydraté [*] (2 eq) . Le mélange est agité 5 mn à 0°C et 20 mn à température ambiante, puis est filtré sur silice (THF) . Le solvant est évaporé et le résidu est séparé par chromatographie sur couche mince de gel de silice en éluant à l'éther ; Le produit 58 est extrait de la silice par l'éthanol absolu .

250 mg d'alcool sont obtenus (77 %) .

I.R. (CCl_4) : 3640 (OH libre), 3460 (OH) .

R.M.N. ^1H ($CDCl_3$) : 1,17-2,17 (m, 6H), 2,2-2,7 (m, 2H), 3,27 (m, 1H), 3,7 (t, 2H, J = 6 Hz), 4,47 (m, 1H) .

(PROPENE-2 YL)2 CYCLOPENTANONE 59

A une solution de pyrrolidino-1-cyclopentène-1 49, 27 g (0,2 mole), dans 200 ml d'acétonitrile fraîchement distillé, sont ajoutés, goutte à goutte, 36 g (25 ml ou 0,3 mole) de bromure d'allyle . Le tout est mis à reflux pendant une nuit sous argon . Le solvant est alors évaporé et le résidu est hydrolysé

[*] Le réactif est déshydraté par distillation azéotropique d'une solution dans un mélange benzène/acétonitrile (50/50) suivi d'un séchage sous vide poussé à température ambiante en présence de P_2O_5, pendant 3 heures .

avec 200 ml d'eau à 100°C pendant 2 heures . L'extraction est alors effectuée à l'éther . La phase organique est lavée plusieurs fois à l'eau, après séchage sur Na_2SO_4 et évaporation du solvant, le résidu est distillé .

13 g de (propene-2 yl)2 cyclopentanone 59 sont obtenus (55 %) .

I.R. (film) : 3080 ($=CH_2$), 1740 (C=O) .

R.M.N. ^1H (CCl_4) : 2 (m, 9H), 4,8-6 (m, 3H) .

OCTENE-7 OLIDE-5 60

A une suspension de 1,4 g d'acide métachloroperbenzoique à 85 % (8 mmol) 680 mg (8 mmol) de bicarbonate de sodium dans 40 ml de dichlorométhane, sont ajoutés à - 18°C, 500 mg de cyclopentanone substitué 59 (4 mmol) . Après 12 heures à - 18°C, la disparition totale du produit de départ est contrôlée par C.C.M. . La suspension est alors filtrée et 40 ml d'une solution de thiosulfate de sodium à 10 % sont ajoutés . Le mélange est alors extrait à l'éther . La phase organique est lavée successivement avec une solution de bicarbonate, à l'eau, puis séchée sur sulfate de sodium . Après évaporation du solvant, le résidu est purifié par flash chromatographic .

470 mg de lactone 60 sont obtenue (83 %) .

I.R. (film) : 3080 ($=CH_2$), 1738 (-CO-O) .

R.M.N. ^1H (CCl_4) : 1-2,6 (m, 8H), 4,25 (m, 1H), 5 (m, 2H), 5,8 (m, 1H) .

OZONIDE 61

Une solution de 500 mg de δ-lactone 60 dans 75 ml de dichlorométhane anhydre, est ozonolysée à - 78°C, jusqu'à apparition de la couleur bleu-violet indiquant l'excès d'ozone . La solution est alors purgée à l'argon jusqu'à disparition de la coloration . La solution est alors ramenée à température ambiante et le solvant est évaporé sous vide . Le résidu (610 mg) est constitué de l'ozonide secondaire 61 contenant 10 % d'aldéhyde 10 .

R.M.N. ^1H ($CDCl_3$) : 1-2,8 (m, 8H), 4,4 (m, 1H), 5 (d, 2H), 5,3 (m, 1H), 9,55 (t, aldéhyde) .

OXO-7 HEPTANOLIDE-5 10

A une solution de 420 mg d'ozonide 61 dans 6 ml de dichlorométhane purifié, sont ajoutés à - 20°C, 600 mg de triphénylphosphine . Après évaporation du solvant, on obtient un mélange contenant l'aldéhyde 10, de l'oxyde de

triphénylphosphine et de paraformaldéhyde (R.M.N. ^1H) . L'aldéhyde n'a pas été séparée du mélange à cause de son instabilité (chaleur, acide et base) .

R.M.N. ^1H ($CDCl_3$) : 1,2-2,6 (m, 6H), 2,7 (d détriplé, 2H), 4,75 (m, 1H), 9,5 (t, 1H) .

DECENE-7(Z) OLIDE-5

A une suspension de 0,218 g de tertiobutylate de potassium (20 mmol) dans 7 ml de THF anhydre, sont ajoutés sous atmosphère inerte, 0,77 g de bromure de triphénylpropylphosphonium (20 mmol) . La coloration orange vif apparaît simultanément avec un précipité . Après 1/2 heure d'agitation, la solution est décantée . Dans un autre ballon sous argon, une solution de l'aldéhyde 10 dans 5 ml de THF anhydre est refroidie à - 78°C . La solution d'ylure préparée précédemment est ajoutée, goutte à goutte, à l'aide d'une seringue . Après 1/2 heure à - 78°C, 1/2 heure à 0°C et une heure à température ambiante, le solvant est évaporé sous vide . Le produit est séparé par distillation (boule à boule), 30 mg de lactone sont obtenus (10 %) .

I.R. (film) : 1735 (C=O) .

R.M.N. ^1H ($CDCl_3$) : 0,93 (t, 3H, J = 6,5 Hz), 1,55-2,7 (m, 10H), 4,18 (m, 1H, CHO), 5,33 (m, 2H, HC=CH) .

METHYL-3 OCTENE-1 OL-3 80

A une solution de 26 g de méthylpentylcétone (0,23 mole) dans 500 ml d'éther, sont ajoutés à 0°C goutte à goutte, 200 ml d'une solution du magnésien de bromure d'allyle 1,4 M dans le THF . Le mélange réactionnel est alors hydrolysé lentement avec une solution concentrée de chlorure d'ammonium . L'extraction est effectuée à l'éther . La phase organique est séchée sur sulfate de sodium et éprés évaporation du solvant, le résidu 35,6 g est distillé pour donner 18 g d'alcool allylique 80 (55 %) .

I.R. (film) : 3360 (OH), 3080 ($=CH_2$), 1648 (C=C) .

R.M.N. ^1H ($CDCl_3$) : 0,7-2 (m, 15H), 4,8-6,2 (m, 3H) .

BROMURE DE METHYL-3 OCTENE-2 75

A une solution de 18 g d'alcool allylique 80 (126 mmol) dans 75 ml d'éther anhydre, sont ajoutés à 0°C et goutte à goutte 14 g de tribromure de phosphore (52 mmol) . Le degré d'avancement de la réaction est suivi par C.C.M. . Le mélange réactionnel est alors versé dans 200 g de glace et le tout est agité 1/2 heure . Le bromure 75 est extrait à l'éther . La phase organique est lavée à l'eau, puis séchée sur sulfate de sodium . Après évaporation, le résidu est distillé sous vide : (0,03 mmHg, T = 46,5-55°C), 20 g de bromure sont obtenus (77 %) . Le mélange est constitué de 80 % d'isomère trans et 20 % d'isomère cis .

R.M.N. ^1H (CCl_4) : 0,6-2,2 (m, 11H), 3,85 (d, 2H, J = 8 Hz), 5,2 (t, 1H, J = 8 Hz) .

PENTYNE-4 OL-1

Le mode opératoire est décrit dans : *Org. Synt. Coll. Vol. 5 p. 755* .

R.M.N. ^1H ($CDCl_3$) : 1,5-2,5 (m, 5H), 2,9 (s, 1H, -OH), 3,7 (t, 2H, J = 6 Hz) .

ETHER DE TETRAHYDROPYRANNYLE DU PENTYNOL

Un mélange de 21 g de pentynol (250 mmol), 50 ml de dihydropyranne, 4,5 g de tosylate de pyridinium et 100 ml de dichlorométhane, est agité jusqu'à disparition totale de l'alcool (C.C.M., environ 6 heures) . Le mélange réactionnel est extrait à l'éther . La phase organique est lavée à la soude

puis à l'eau . Après filtration sur Na_2SO_4 et évaporation du solvant, le résidu est distillé sous vide pour donner 41 g d'éther (T = 109°C sous 23 mmHg, rendement : 97 %) .

I.R. (film) : 3300, 2120 (C≡C-H)

R.M.N. ^1H ($CDCl_3$) : 1,3-2,5 (m, 13H), 3,66 (m, 4H), 4,7 (m, 1H) .

ETHER DE TETRAHYDROPYRANNYLE DU METHYL-8 TRIDECENE-7 YNE-4 OL-1 76

A une solution de 7,5 g de pentynol bloqué (45 mmol) dans 100 ml de THF sec, on ajoute à 0°C, 1 equivalent de n-butyllithium en solution 1,6 M dans l'hexane . Ensuite une solution de 9 g de bromure 75 (45 mmol) dans 30 ml de HMPT est ajoutée goutte à goutte à 0°C . Après le test de fin de réaction (C.C.M.), le mélange réactionnel est hydrolysé à l'eau et extrait à l'éther . La phase organique est lavée plusieurs fois à l'eau, puis filtrée sur sulfate de sodium . Après évaporation du solvant, le mélange brut est purifié par chromatographie sur une colonne de gel de silice (pentane/éther : 8/2) . 4,5 g de produit 76 sont obtenus (40 %) .

R.M.N. ^1H (CCl_4) : 0,8-2,5 (m, 21H), 2,8 (d, 2H), 3,35 (m, 4H), 4,53 (m, 1H), 5,1 (t, J = 6 Hz, 1H) .

ETHER DE TETRAHYDROPYRANNYLE DU METHYL-8 TRIDECADIENE-4,7 OL-1 77

Un mélange constitué de 0,5 g d'éther de T.H.P. du méthyl-8 tridécène-7 yne-4 ol-1 76, 3 g de sulfate d'ammonium (23 mmol), 0,13 g d'alcool t-butylique (1,72 mmol), et 3 ml de THF, est placé dans un tricol où sont condensés 20 ml d'ammoniac au moyen d'un condenseur rempli d'un mélange acétone-carboglace. 150 mg de lithium (21,4 mmol) sont ajoutés par morceaux . Après décoloration, l'ammoniac est évaporé et 100 ml d'éther sont ajoutés . La phase organique obtenue est alors lavée à l'eau, puis filtrée sur sulfate de sodium . Après évaporation du solvant, les 490 mg de résidu sont purifiés par chromatographie sur une colonne de silice (pentane/éther : 9/1) .

200 mg de diène 77 sont obtenus (40 %) .

R.M.N. ^1H (CCl_4) : 0,8-2,4 (m, 21H), 2,65 (m, 2H), 3,53 (m, 4H), 4,45 (m, 1H), 5,03 (t, 1H, J = 6 Hz), 5,3 (m, 2H) .

METHYL-8 TRIDECADIENE-4,7 OL-1 78

Une solution de 275 mg de diène 77 dans 7 ml d'éthanol absolu est agitée

en présence de 15 mg de tosylate de pyridinium, jusqu'à disparition totale du produit de départ (C.C.M.). Le mélange réactionnel est extrait à l'éther . La phase organique est lavée à l'eau, puis séchée sur sulfate de sodium . Après évaporation du solvant, 186 mg d'alcool 78 sont obtenus (95 %) .

I.R. (film) : 3620 (OH) .

R.M.N. ^1H (CCl_4) : 0,58-2,2 (m, 15H), 2,55 (m, 2H), 3,4 (t, 2H, J = 6 Hz), 4,93 (t, 1H, J = 6,5 Hz), 5,22 (m, 2H) .

METHYL-8 TRIDECADIENE-4,7 AL-1 79

Le procédé expérimental décrit pour la préparation de l'octadiène-4,7 al-1 est répété avec les quantités suivantes :

- 180 mg d'alcool 78 (0,86 mmoles)
- 300 mg de chlorochromate de pyridinium (1,6 eq)
- 2 ml de dichlorométhane
- 174 mg d'aldéhyde brut (98 %) sont utilisés sans autre purification .

I.R. (film) : 2720, 2780 (-HCO), 1725 (-C=O) .

R.M.N. ^1H (CCl_4) : 0,63-2,8 (m, 20H), 4,75-5,5 (m, 3H), 9,7 (t, 1H, J = 1 Hz

METHYL-10 PENTADECATRIENE-1,6,9 OL-3 62

A une solution de 180 mg d'aldéhyde 79 (0,86 mmol) dans 5 ml de THF sec, sont ajoutés à 0°C, 2 ml d'une solution du magnésien de bromure de vinyle 1,4 M dans le THF . Après le test de fin de réaction (C.C.M.), le mélange réactionnel est hydrolysé avec une solution concentrée de chlorure d'ammonium et extrait à l'éther . La phase organique est séchée sur sulfate de sodium . Après évaporation du solvant, 115 mg de triénol sont obtenus (55 %) .

I.R. (film) : 3350 (OH), 3080 ($=CH_2$) .

R.M.N. ^1H (CCl_4) : 0,8-2,25 (m, 15H), 2,55 (m, 2H), 3,88 (m, 1H), 4,7-6 (m, 6H) .

ETHER DE TETRAHYDROPYRANNYLE DE L'OCTENE-7 YNE-4 OL-1 90

Le procédé décrit pour la synthèse du composé 76 est répété avec les quantités suivantes :

- 12 g de pentynol bloqué (71,5 mmoles)
- 45 ml d'une solution de butyllithium 1,6 M dans l'hexane

- 80 ml de THF anhydre
- 30 ml de HMPT purifié
- 10 g de bromure d'allyle (82 mmoles) .

14 g de produit sont obtenus (95 %) .

I.R. (film) : 3080 ($=CH_2$), 1640 (C=C) .

R.M.N. ^1H (CCl_4) : 2,2 (m, 2H), 2,8 (m, 2H), 3,45 (m, 4H), 4,4 (s, 1H), 4,7-6 (m, 3H) .

ETHER DE TETRAHYDROPYRANNYLE DE L'OCTADIENE-4,7 OL-1 91

Le procédé expérimental décrit pour la préparation du composé 77 est répété avec les quantités suivantes :

- 15 g d'ényne 90 (72 mmoles)
- 40 g de sulfate d'ammonium (0,3 mmoles)
- 13 g d'alcool tertbutylique (175 mmoles)
- 20 ml d'éther
- 400 ml d'ammoniac
- 1,5 g de lithium (3 eq) .

13,5 g de diène 91 sont obtenus (86 %) .

I.R. (film) : 3080 ($=CH_2$) .

R.M.N. ^1H (CCl_4) : 1-2,3 (m, 10H), 2,45-2,9 (m, 2H), 3-3,9 (m, 4H), 4,2 (s, 1H), 4,6-6,1 (m, 5H) .

OCTADIENE-4,7 AL-1 (trans) 93

A une solution de 4,2 g d'octadiénol 92 (34 mmol) dans 100 ml de dichlorométhane, sont ajoutés à température ambiante, 11 g de chlorochromate de pyridinium (1,5 eq) . Le mélange réactionnel est agité à température ambiante jusqu'à disparition du produit de départ (C.C.M.) . 100 ml d'éther sont ajoutés et le tout est filtré sur célite . Après évaporation du solvant, on obtient 4 g d'aldéhyde (98 %) qui sont utilisés sans autre purification .

I.R. (film) : 2720, 2820 (-CHO), 1725 (C=O) .

DECATRIENE-1,6,9 OL-3 (trans) 71

Le procédé expérimental décrit pour la préparation du triénol 62 est répété avec les quantités suivantes :

- 3 g d'aldéhyde (24 mmoles)
- 50 ml THF sec
- 20 ml de magnésien du bromure de vinyle 1,4 M dans le THF .

2,02 g de triénol 71 sont obtenus après purification (55 %) .

I.R. (film) : 3350 (-OH), 3080 ($=CH_2$) .

R.M.N. ^1H (CCl_4) : 0,8-2,4 (m, 4H), 2,5-2,8 (m, 2H), 2,9 (s, 1H), 3,9 (q, 2H), 3,6-6 (m, 8H) .

DIMETHYL-5,9 DECADIENE-2,8 OATE D'ETHYLE (trans) 94

La procédure décrite pour la préparation du composé 20 est répétée avec les quantités suivantes :

- 4,5 g de triéthylphosphonoacétate
- 10 ml de THF anhydre
- 0,8 g d'hydrure de sodium à 60 % (0,02 mole)
- 3,08 g de citronellal (0,02 mol) dans 10 ml de THF sec .

4,2 g d'ester ont été obtenus (80 %) .

I.R. (CCl_4) : 1720 (C=O), 1655 (C=C) .

R.M.N. ^1H (CCl_4) : 0,77-2,33 (m, 19H), 4,17 (q, 2H, J = 8 Hz), 5,08 (m, 1H), 5,5-7,32 (m, 2H) .

DIMETHYL-5,9 DECADIENE-2,8 OL-1 (trans) 74

Le procédé décrit pour la synthèse du nonadiène-2,6 ol-1 21 est répété avec les quantités suivantes :

- 4 g d'ester 94 (18 mmoles)
- 100 ml de toluène distillé
- 55 ml d'une solution d'hydrure de diisobutylaluminium à 20 % dans le toluène

2,9 g d'alcool sont obtenus (90 %) .

I.R. (CCl_4) : 3620 .

R.M.N. ^1H (CCl_4) : 0,9 (d, 3H), 1,7 (d, 6H), 4 (m, 2H), 5,05 (t, 1H, J = 5 H 5,6 (m, 2H) .

R.M.N. ^{13}C ($CDCl_3$) :

TRIDECADIENE-2,7 OL-1 (trans, cis) 67

Le procédé décrit pour la synthèse du nonadiène-2,6 ol-1 21 est répété avec les quantités suivantes :

- 1 g de tridecadienoate d'éthyle 26
- 24 ml de toluène distillé
- 13 ml d'une solution d'hydrure de diisobutylaluminium à 20 % dans le toluène .

0,74 g d'alcool sont obtenus (90 %) .

I.R. (CCl_4) : 3620 .

R.M.N. ^1H (CCl_4) : 0,9 (t, 3H, J = 5 Hz), 1,3 (m, 8H), 1,95 (m, 6H), 2,53 (m, 1H), 3,95 (d, 2H, J = 3 Hz), 5,3 (t, 2H, J = 4 Hz), 5,6 (t, 2H, J = 3,6 Hz) .

ALCOOL BICYCLIQUE 68

L'irradiation décrite pour la synthèse du composé 71 est répétée . Le mélange d'isomères obtenu n'a pas été séparé .

I.R. (CCl_4) : 3620 .

R.M.N. ^1H (CCl_4) : 0,6-2,9 (m, 22H), 3,5 (m, 2H) .

BICYCLENOL 72

Une solution de décatriène-1,9 ol-3 71 (700 mg, 4,6 mmol) dans 20 cm^3 d'éther anhydre est placée dans un tube de quartz qui est ensuite bouché par un bouchon à jupe rabattable . L'oxygène est chassé à l'aide d'un courant d'argon, puis 10 mg de trifluorosulfonate cuivreux sont introduits sous atmosphère inerte (boîte à gants) . Le tube est alors irradié jusqu'à disparition du produit de départ (C.C.M.), dans un réacteur multilampes (mercure basse pression λ = 254 nm). La solution est alors filtrée sur gel de silice, puis le mélange réactionnel est séparé par chromatographie sur une colonne de gel de silice .

560 mg de produit 72 sont obtenus (80 %) : c'est un mélange de deux épimères .

I.R. (film) : 3340 (OH), 3080 ($=CH_2$), 1645 (C=C), 910, 995 ($=CH_2$) .

R.M.N. ^1H (CCl_4) : 3,85 (t, 1H), 4,7-5,9 (m, 3H) .

BICYCLENONE 80

Un mélange de 350 mg d'alcool 72 (2,3 mmol), 1,4 g de chlorochromate de

pyridinium (6,7 mmol) dans 7 ml de dichlorométhane est agité jusqu'à disparit du produit de départ . 50 ml d'éther sont alors ajoutés et la suspension est filtrée sur célite . L'évaporation du solvant fournit 315 mg de cétone 80 (90 %) : c'est un mélange de deux épimères .

I.R. (film) : 3080 ($=CH_2$), 1735 (C=O), 1640 (C=C), 990, 910 ($=CH_2$) .

R.M.N. ^1H (CCl_4) : 4,7-5,9 (m, 3H) .

LACTONE BICYCLIQUE 86

Le procédé décrit pour la synthèse de la δ-lactone 60 est répété avec les quantités suivantes :

- 150 mg de cétone 80
- 345 mg d'acide méta-chloroperbenzoique (2 mmoles) à 85 %
- 170 mg de bicarbonate de sodium (2 mmoles)
- 10 ml de dichlorométhane .

145 mg de lactone 86 sont obtenus (85 %) . Mélange de deux épimères .

I.R. (film) : 3080 ($=CH_2$), 1745 (C=O), 1645 (C=C) .

R.M.N. ^1H (CCl_4) : 4,5-5,9 (m, 4H) .

ALCOOL 63

Le procédé décrit pour la cyclisation du composé 72 est répété à partir de l'alcool 62 . Après chromatographie, le produit 63 est obtenu avec un rendement de 50 % .

R.M.N. ^1H (CCl_4) : 3,8 (t, 1H), 4,85 (t, 1H, J = 6 Hz) .

REACTION DU MELANGE 59 + 22 AVEC L'ACIDE METACHLOROPERBENZOIQUE

Le procédé décrit pour la synthèse de la δ-lactone 60 est répété avec les quantités suivantes :

- 0,124 g de cyclopentanone 59 (1 mmole)
- 0,170 g de undécene-5 ol-1 (1 mmole)
- 0,084 g de bicarbonate de soude (1 mmole)
- 0,202 g d'acide métachloroperbenzoique à 85 % (1 mmole)
- 25 ml de dichlorométhane .

0,282 g d'un mélange de cyclopentanone 59 et l'époxyde de l'alcool undécene-5 ol-1 sont obtenus .

R.M.N. ^1H (CCl_4) : disparition de la double liaison correspondante à l'undécene-5 ol-1 .

(METHYL-3 OCTENE-2 YL)2 CYCLOPENTANONE 84

Le procédé décrit pour la synthèse du (propene-2 yl)2 cyclopentanone 59 est répété avec les quantités suivantes :

- 2,5 g de pyrrolidino-1 cyclopentène-1 (0,018 mmole)
- 30 ml d'acétonitrile
- 3,7 g de bromure de méthyl-3 octène-2 (0,018 mmole)
- 20 ml d'eau .

Après extraction, 1,95 g de cyclopentanone 84 sont obtenus (55 %) .

I.R. (film) : 1738 (-C=O) .

R.M.N. ^1H (CCl_4) : 0,6-2,6 (m, 23H), 5 (m, 1H) .

(EPOXY-2,3 METHYL-3 OCTYL)2 CYCLOPENTANONE 85

Le procédé décrit pour la synthèse de la δ-lactone 60 est répété avec les quantités suivantes :

- 0,196 g de cyclopentanone 84 (1 mmole)
- 0,084 g de bicarbonate de soude (1 mmole)
- 0,202 g d'acide métachloroperbenzoique à 85 % (1 mmole)
- 10 ml de dichlorométhane .

0,180 g de l'époxyde 85 sont obtenus (85 %) .

I.R. (film) : 1740 (-C=O) .

R.M.N. ^1H (CCl_4) : 0,7-2,9 (m, 24H) .

SYNTHESE DU METHYL-6 DODECENE-6

La procédure décrite pour la synthèse de l'heptène-4 ol-1 17 est répétée avec les quantités suivantes :

- 3,74 g de bromure de triphénylhexylphosphonium (8,7 mmoles)
- 0,87 g de tertiobutylate de potassium (7,8 mmoles)
- 25 ml de THF anhydre
- 1 g d'heptanone-2 (8,7 mmoles) .

0,95 g d'oléfine sont obtenus (60 %) après distillation (T = 90°C, 10 mmHg).

R.M.N. ^1H ($CDCl_3$) : 1-2,1 (m, 25H), 4,85 (t, 1H, J = 6 Hz) .

METHYL-6 EPOXY-6 DODECANE 87

Le procédé décrit pour la synthèse de la δ-lactone 60 est répété avec les quantités suivantes :

- 2,39 g de méthyl-6 dodécène-6 (13 mmoles)
- 5,27 g d'acide métachloroperbenzoique à 85 % (26 mmoles)
- 2,18 g de bicarbonate de sodium (26 mmoles)
- 100 ml de dichlorométhane .

2,21 g d'époxyde 87 sont obtenus (85 %) .

R.M.N. ^1H ($CDCl_3$) : 0,6-1,7 (m, 25H), 2,6 (m, 1H) .

METHYL-6 DODECENE-7 (trans) OL-6 89

A une solution de 0,6 g (2 mmol) de diphényl-disélénide dans 10 ml d'éthanol absolu, sont ajoutés 0,19 g (5 mmol) de borohydrure de sodium . Après cessation du dégagement gazeux sont ajoutés 0,70 g (3,5 mmol) d'époxyde 87 . La solution est portée à reflux pendant 2 heures . La solution est refroidie dans la glace et diluée avec 5 ml de THF . Alors 3,8 ml de peroxyde d'hydrogène 30 % sont ajoutés goutte à goutte pendant 1 heure .Le mélange réactionnel est dilué dans l'eau et extrait à l'éther . La phase organique est lavée plusieurs fois avec une solution de carbonate de sodium à 10 % et séchée sur Na_2SO_4 .

Après évaporation du solvant, 0,46 g d'alcool allylique 89 sont obtenus (80 %) .

I.R. (film) : 3400 (-OH) .

R.M.N. ^1H ($CDCl_3$) : 0,6-2,3 (m, 24H), 5,4 (m, 2H) .

DIMETHYL-5,9 DECADIENE-1,8 OL-3 73

Le procédé expérimental décrit pour la préparation de l'alcool 62 est répété avec les quantités suivantes :

- 122,12 mg de citronellal (0,86 mmoles)
- 5 ml de THF
- 2 ml d'une solution de magnésien du bromure de vinyle 1,4 M dans le THF

85,80 mg de diénol 73 sont obtenus (55 %) .

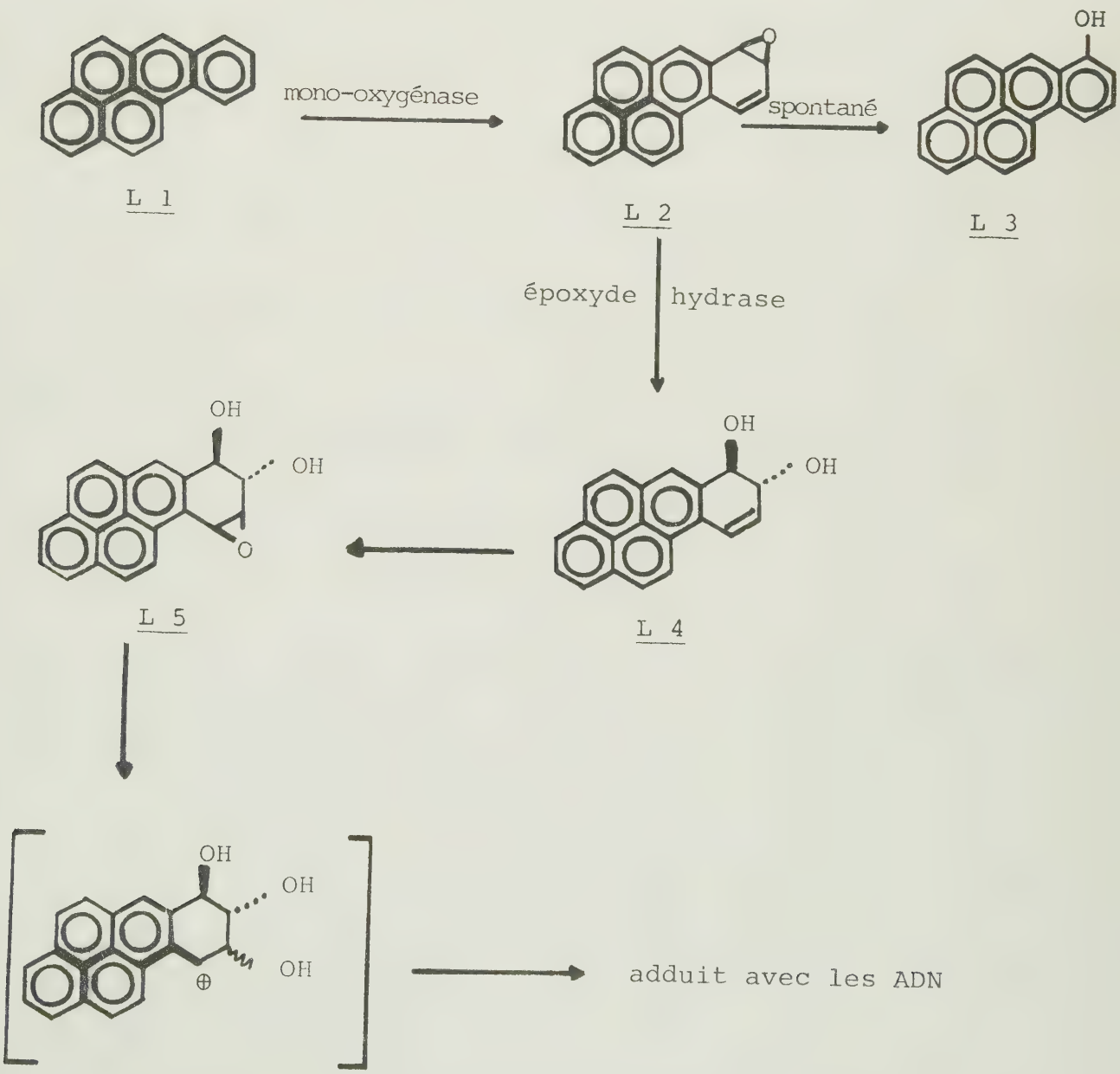
I.R. (film) : 3350 (OH), 3080 ($=CH_2$)

R.M.N. ^1H ($CDCl_3$) : 0,8-2,25 (m, 17H), 3,9 (m, 1H), 4,95-6,3 (m, 4H) .

PHOTO-OXYDATION DES HYDROCARBURES AROMATIQUES POLYCYCLIQUES (H. A. P.)

I N T R O D U C T I O N

Depuis 1968 [1] les oxydes d'hydrocarbures aromatiques (H.A.) tels que celui du benzopyrène L 2 sont connus pour être les premiers intermédiaires du métabolisme hépatique des hydrocarbures aromatiques . Les oxydes sont normalement isomérisés spontanément en phénol puis éliminés . Cependant pour une



F i g u r e 1

petite partie, ils sont transformés en diol L 4 [2,3] qui est facilement réoxydé en diolépoxyde L 5 .

Ces composés L 5 sont actuellement considérés comme très réactifs vis-à-vis des ADN [4,5] rendant ainsi les hydrocarbures aromatiques responsables de cancérogénèse chimique [6] .

Etant donné que certains de ces métabolites pourraient bien résulter de la réaction de l'oxygène avec les HA, et que les HA sont universellement présents dans l'environnement [7,8], les réactions de photooxydation d'HAP connaissent actuellement un regain d'intérêt .

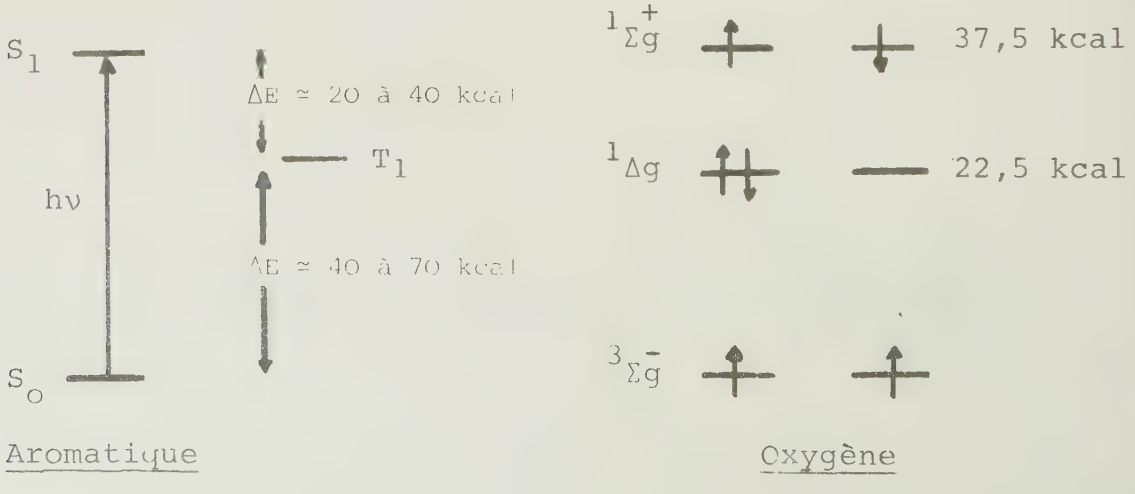
Notre but était d'étudier le cas particulier d'HA rejetés dans l'environnement par combustion, et adsorbés sur des particules solides (alumines et silice) .

INTERACTIONS ENTRE ETATS EXCITES D'HAP ET OXYGENE MOLECULAIRE

Bien que la combustion des hydrocarbures soit très largement exothermique, l'oxygène moléculaire ne se combine pas à une molécule d'hydrocarbure aromatique à température ambiante à cause de la différence de multiplicité de spin . L'excitation photochimique de l'HAP permet de franchir la barrière d'énergie $^3O_2 \rightarrow {}^1O_2$, et de rendre possible une éventuelle réaction .

Les différents états électroniques des deux partenaires sont montrés sur la Figure 2 ; l'état $^1\Sigma_g^+$ de l'oxygène ayant une durée de vie très brève [9]

Figure 2



ne sera pas considéré . Les différents processus d'échange d'énergie entre les différents états peuvent être les suivants :

$$S_1 + O_2\ (^3\Sigma g^-) \longrightarrow T_1 + O_2^{*}\ (^1\Delta g) \quad I$$

$$\longrightarrow T_1 + O_2\ (^3\Sigma \bar{g}) \quad II$$

$$\longrightarrow S_o + O_2^{*}\ (^1\Delta g) \quad III$$

$$\longrightarrow S_o + O_2\ (^3\Sigma \bar{g}) \quad IV$$

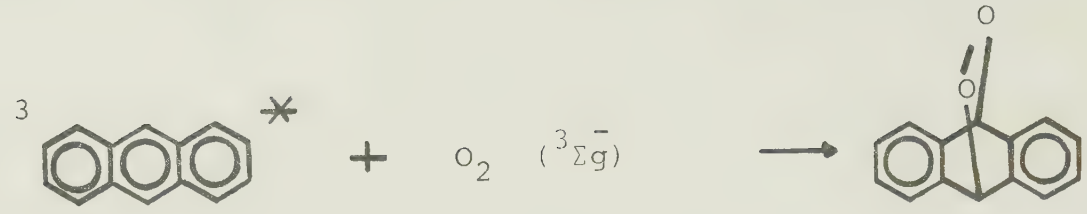
$$T_1 + O_2\ (^3\Sigma \bar{g}) \longrightarrow S_o + O_2^{*}\ (^1\Delta g) \quad V$$

$$T_1 + O_2\ (^3\Sigma \bar{g}) \longrightarrow S_o + O_2\ (^3\Sigma \bar{g}) \quad VI$$

On peut donc envisager différentes réactions entre S_o, S_1, T_1 de l'aromatique et $^1\Delta_g$ et $^3\Sigma_g^-$ de l'oxygène . De plus, étant donné le caractère fortement électrophile de l'oxygène, on peut envisager une réaction de transfert d'électrons de l'état excité de l'aromatique vers l'oxygène, donnant un anion superoxyde :

$$^1Ar^{*} + O_2\ (^3\Sigma_g^-) \rightarrow A_r^{\oplus} + O_2^{-}$$

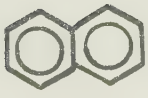
L'exemple le plus célèbre de photooxydation d'HAP est celui de l'anthracène étudié par C. DUFRAISSE au Collège de France [10] (1937) . Le triplet de l'anthracène [11] L 6 réagit avec l'oxygène moléculaire donnant le peroxyde d'anthracène L 7 avec un bon rendement .



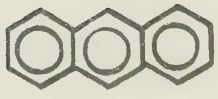
L 6 L 7

DEFINITION DE NOTRE APPROCHE

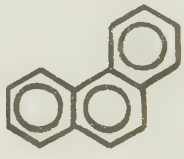
Les composés étudiés sont essentiellement le nahptalène 1, l'anthracène 2, le phénantrène 3, le pyrène 4 et le chrysène 5 .



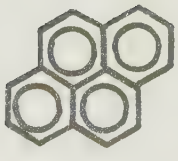
1



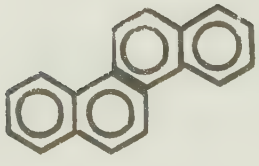
2



3



4



5

D'une manière générale les premières photooxydations effectuées nous ont montré que l'on obtenait un grand nombre de produits, fait qui est largement souligné dans la littérature . Il n'était donc pas possible d'isoler tous les produits d'oxydation : aussi notre démarche a été de comparer les mélanges réactionnels obtenus en phase adsorbée avec ceux obtenus en solution, et de rechercher les produits qui apparaissent spécifiquement sur phase solide . La chromatographie sur couche mince a d'abord été utilisée comme moyen d'analyse, puis rapidement la chromatographie en phase gazeuse couplée avec la spectrométrie de masse s'est avérée nécessaire (CPV.MS) .

R E S U L T A T S

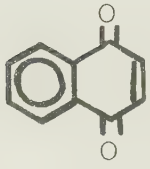
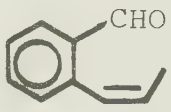
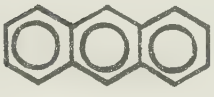
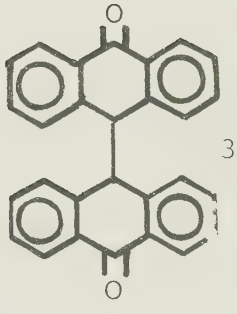
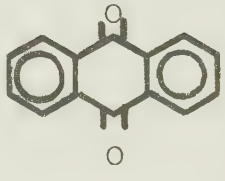
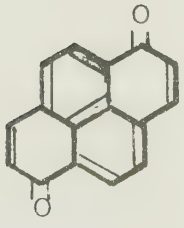
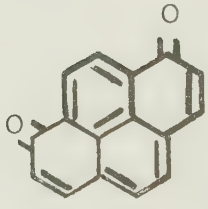
Le chrysène 5 s'est révélé insensible aux photooxydations aussi bien en solution, que déposé sur particules solides (SiO_2, alumine) .

Parmi les autres, 1 à 4 le phénanthrène a montré la différence la plus importante (C.C.M.) entre la phase solide et la solution .

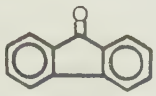
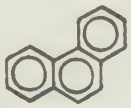
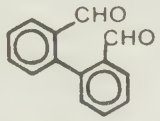
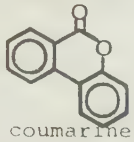
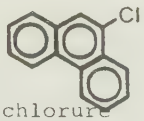
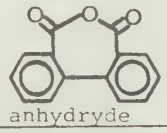
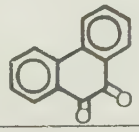
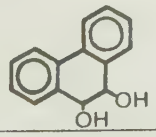
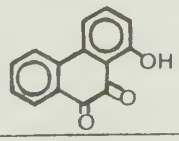
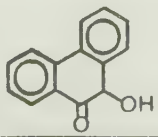
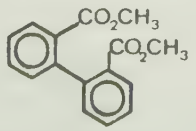
Les produits majoritaires obtenus par photooxydation du naphtalène 1, de l'anthracène 2 et du pyrène 4 ont été séparés par chromatographie et identifiés par leurs caractéristiques spectroscopiques . Les résultats sont rassemblés au Tableau I et sont conformes à ceux de la littérature [12-15] .

La photooxydation du phénanthrène 3 a donc été l'objet d'une étude plus approfondie (CPV.MS) . En solution dans l'hexane, 3 ne s'est pratiquement pas photooxydé, alors que dans d'autres solvants et sur phase solide la réactivité a été beaucoup plus importante . Les résultats obtenus par CPV.MS sont rassemblés au Tableau II . La structure des produits 12 à 21 a été établie en fonction de leur masse et à l'aide de la littérature . Pour la commodité, les pics des chromatogrammes ont été divisés en trois catégories : selon leur importance ils appartiennent aux majoritaires, aux moyens ou aux traces .

T A B L E A U I

Départ	Produits majoritaires isolés			Bibliographie
naphtalène 1	 6	 7		12
anthracène  2	 8	3 %	 9	25 %	12, 13 14
pyrène 4	 10	 11			15

T A B L E A U I I

N° de pic par temps de rétent. croissants	Produit présumé		Masse	Acétone conversion 90 %	Acide acétique conversion 90 %	Silice conversion 60 %	Alumine neutralisée	Alumine conversion 70 %
1	 fluorénone	12	180	trace	moyen	trace	trace	trace
2	 phénantrène	3	178	trace	trace	maj.	maj.	maj.
3	?		198	maj.	0	maj.	0	0
4	 dialdéhyde	13	210	maj.	maj.	maj.	maj.	0
5	 coumarine	14	196	maj.	maj.	maj.	maj.	maj.
6	 chlorure	15	212 214	0	0	0	trace	0
7	 anhydryde	16	224	0	maj.	0	0	0
8	?		240	0	maj.	trace	0	0
9	 quinone	17	208	0	0	maj.	0	0
10		18	210	0	0	moyen	0	0
11		19	224	0	0	moyen	0	0
12	?		208	0	0	moyen	0	0
13	?		180	maj.	0	0	0	0
14		20	210	0	0	moyen	0	maj.
après estérification		21	270	maj.	maj.	maj.	0	0

R E F E R E N C E S

1 D. M. JERINA, J. W. DALY, B. WITKOP, P. ZALTMAN-NIRENBERG, S. UDENFRIED, J. Amer. Chem. Soc., (1968), 90, 6525 .

2 J. W. DALY, D. M. JERINA, B. WITKOP, Experientia, (1972), 1129 .

3 D. M. JERINA, J. W. DALY, Science, (1974), 573 .

4 M. K. BUENING, Proc. Nat. Acad. Sci., U.S.A., (1978), 75, 5358 .

5 TSANG W., GRIFFIN G. W., "Metabolic Activation of Polynuclear Aromatic Hydrocarbons", Pergamon Press, N. Y. 1979 .

6 L. N. FERGUSON, J. Chem. Ed., (1975), 52, 688 .

7 M. ZANDER, "The Handbook of Environmental Chemistry", Vol. 2, 1981, Springer Verlag Ed. O. Hutringer .

8 K. D. BARTLE, M. L. LEE, S. A. WISE, Chem. Soc. Rev., (1981), 113 .

9 D. R. KEARNS, Chem. Rev. (1971), 71, 395 .

10 C. DUFRAISSE, M. GERARD, Bull. Soc. Chim. Fr., (1937), 4, 2052 .

11 E. J. BOWEN, Disc. Faraday Soc., (1953), 14, 143 .

12 E. VOYATZAKIS, D. JANNAKOUDAKIS, T. DORFMULLER, C. SIPITANOS, G. STALIDIS, Comptes Rendus de l'Académie des Sciences de Paris, (1960), 251, 2696 .

13 N. SUGIYAMA, M. IWATA, M. YOSHIOKA, K. YAMADA, Bull. Chim. Soc. Jap., (1969), 42, 1377 .

14 M. A. FOX, S. OLIVE, Envir. Science & Technologie, (1979), 205, 582 .

15 A. J. FATIADI, Envir. Science & Technologie, (1967), 1, 570 .

16 NILSON MICHAEL LEE (University of Cincinnati), Ph. D., Thesis in Organic Chemistry (1978) .

Tetrahedron Letters,Vol.22,No.51,pp 5149-5152,1981 0040-4039/81/515149-04$02.00/0
Printed in Great Britain ©1981 Pergamon Press Ltd.

SURFACE PHOTOCHEMISTRY: THE PHOTO-CHLORINATION OF AROMATIC HYDROCARBONS WITH FERRIC CHLORIDE ON ALUMINA

Masato Hasebe, Catherine Lazare, Paul de Mayo* and Alan C. Weedon

Photochemistry Unit, Department of Chemistry, University of Western Ontario, London, Ontario. N6A 5B7. Canada

SUMMARY: Irradiation of a number of aromatic hydrocarbons adsorbed on alumina in the presence of ferric chloride leads to monochlorination.

A number of thermally-induced halogenations of aromatic hydrocarbons in the presence of cupric[1] or ferric[2] halides have been reported. These reactions were carried out by heating the reagents in a high-boiling solvent (e.g. nitrobenzene, chlorobenzene) and were rather complex, usually a mixture of chlorocompounds being obtained. Even under these drastic conditions, chlorination of naphthalene or phenanthrene was not successful.[1] The cation radical, the expected reactive intermediate in these reactions, has been generated in conc. sulfuric acid or with other oxidizing agents,[3] and its reaction with nucleophilic reagents reported.[4] In addition, the observation of the cation radical of polycyclic aromatic hydrocarbons adsorbed on alumina (perylene in particular) by ESR is well established.[5] It seemed to us that electron transfer from the hydrocarbon should be facilitated in the excited state, and preliminary observations appeared to confirm this.[6] It is known that activated alumina has two different types of active sites, one has electron-donor[7,8] properties and the other has electron-acceptor[5] properties. Oxygen is required to enhance the electron-acceptor properties of alumina which generate the cation radicals of the hydrocarbon.[5] Irradiation of phenanthrene on acidic alumina, which contains traces of HCl, produced 9-chlorophenanthrene in minuscule amounts (<1%), but encouraged us to look further. We report here the results of the irradiation of aromatic hydrocarbons adsorbed on alumina in the presence of excess ferric chloride.

The hydrocarbon (ca. 25 mg/g) (Table) was irradiated at ca. 350 nm (Rayonet) on the surface of activated alumina coated with ferric chloride (0.1 g/g) in a rotating open tube for 20 hrs. The product was isolated by extraction and identified by comparison with an authentic specimen. Those hydrocarbons (naphthalene, phenanthrene) with higher oxidation potentials (Table) required ferric chloride, alumina and light for reaction affording 1-chloronaphthalene and 9-chlorophenanthrene respectively. Substitution of silica gel for

5150

TABLE 'ARIATION IN CHLORINATION CONDITIONS

Compound	Ox. Potential(V)[a]	Conditions	Product	% Yield[b] (% recovery)
Naphthalene	1.54	hν,c Al_2O_3	1-Cl	27 (13)
		hν,c SiO_2	—	No reaction
Phenanthrene	1.50	hν,c Al_2O_3	9-Cl	26 (19)
		hν,d Al_2O_3	9-Cl	18 (56)
		hν,c SiO_2	—	No reaction
Pyrene	1.16	hν,c,e Al_2O_3	1-Cl	6.5 (18)
		c,f Al_2O_3	1-Cl	3.4 (21)
Anthracene	1.09	c,f Al_2O_3	9-Cl	40 (7.8)
		d,f Al_2O_3	9-Cl	29 (31)
		c,f SiO_2	9-Cl	17 (10)

[a] Against SCE. cf. C.K. Mann and K.K. Barnes, "Electrochemical Reactions in Non-aqueous Systems", M. Dekker Inc. N.Y. (1970).

[b] absolute yield.

[c] air.

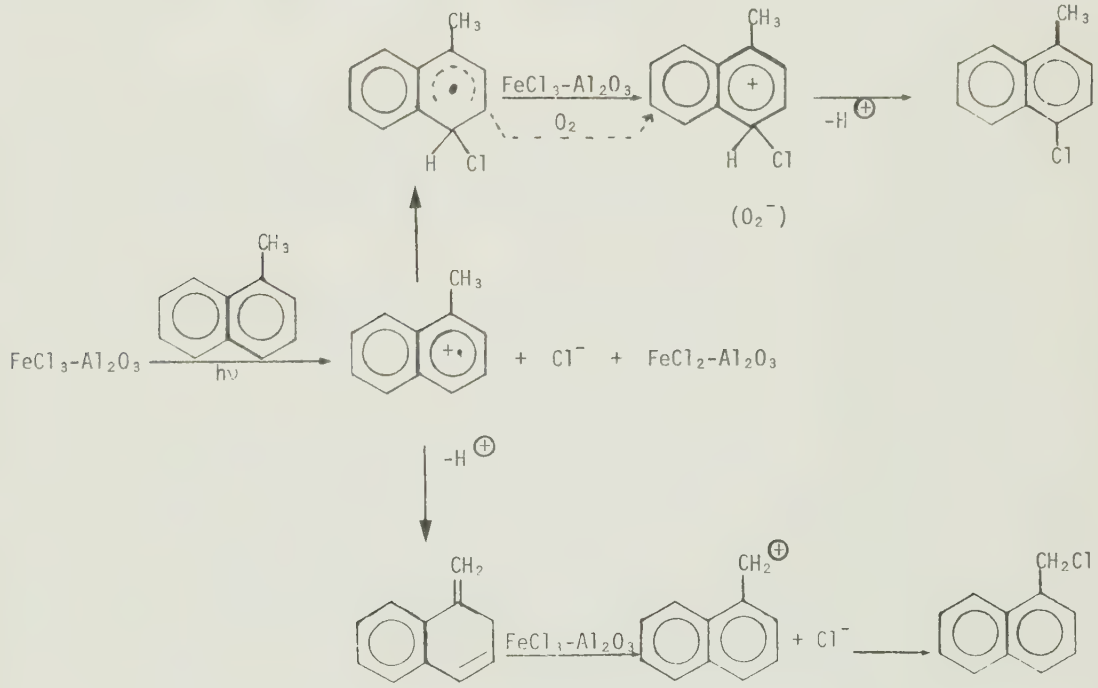
[d] degassed.

[e] irradiation accelerated the reaction.

[f] dark reaction at room temperature.

alumina, or omission of light led to no reaction; so, also did the irradiation on solid ferric chloride. Pyrene and anthracene, with lower oxidation potentials (Table) were, however, chlorinated with ferric chloride at room temperature on alumina in the absence of light to give 1-chloropyrene and 9-chloroanthracene respectively though the chlorination of pyrene was accelerated by irradiation. The chlorination of anthracene also proceeded on silica gel coated with ferric chloride without light. The omission of the alumina surface led to the formation of more complex mixtures. Degassing of sample (anthracene, phenanthrene) slowed the reaction whilst water, required for the ferric chloride chlorination of toluene,[9] in small amount (15 mg) inhibited the photochlorination of phenanthrene on alumina. Addition of water also inhibits strongly electron-acceptor or electron-donor properties of alumina.[8,10] Photochlorination of 1-methylnaphthalene with ferric chloride on alumina afforded a mixture of nuclear-chlorinated naphthalene and chloromethylnaphthalene, the former predominating by 2:1 from NMR measurement of the reaction mixture. Although sidechain chlorination is often an indication of a radical process we believe that in the present instance the observation is consistent with a cation-radical intermediate (Scheme).

SCHEME



The recovery of the aromatic hydrocarbons was poor: this is attributed to oxidative polymerization of the cation radical.[5,11] Much of the material could not be eluted from the alumina surface.

The formation of the cation radicals of aromatic compounds on alumina is reinforced by a co-adsorption of a strong electron-acceptor such as trinitrobenzene.[12] We presume the ferric chloride, a strong Lewis acid, increases the electron-acceptor properties of alumina, as indicated in the tentative scheme, producing chloride ion. The cation radical then adds the chloride ion, the resultant radical being further oxidized by excess ferric chloride (or oxygen) to the chlorinated hydrocarbon. In this sequence, it is the ferric chloride which is presumed activated, and further study revealed that this was the case. Reduction of the quantity of ferric chloride, still greatly in excess of stoichiometric, so that more light could be adsorbed by the phenanthrene led to a reduction in the rate of chlorination. The study is being continued.

References:

1. J.C. Ware and E.E. Borchert, J. Org. Chem., 26, 2263, 2267 (1961); D.C. Nonhebel, J. Chem. Soc., 1216 (1963).
2. P. Kovacic and C. Wu, J. Org. Chem., 26, 759, 762 (1961); J. van Dijk, J.J. van Daalen and G.B. Paerels, Rec. Trav. Chim., 93, 72 (1974); A. Kohda, K. Ueda and T. Sato, J. Org. Chem., 46, 509 (1981).
3. W. Ij Aalbersberg, G.J. Hoijtink, E.L. Mackor and W.P. Weijland, J. Chem. Soc., 3049 (1959); J.J. Rooney and R.C. Pink, Proc. Chem. Soc., 70, 142 (1961).
4. H.J. Shine and C.V. Ristango, J. Org. Chem., 37, 3424 (1972); J.K. Kochi, R.T. Tang and T. Bernath, J. Am. Chem. Soc., 95, 7114 (1973); A. Ledwith and P.J. Russell, J.C.S. Chem. Commun., 291, 959 (1974); M.K. Logani, W.A. Austin and R.E. Davies, Photochem. Photbiol., 33, 143 (1981).
5. D.B. Flockhart, J.A.N. Scott and R.C. Pink, Trans. Farad. Soc., 62, 730 (1966); B.D. Flockhart, I.M. Sesay and R.C. Pink, J.C.S. Chem. Commun., 439 (1980).
6. Dr. S.K. Wong, unpublished data, personal communication. We thank Dr. Wong for this information.
7. B.D. Flockhart, S.S. Uppal and R.C. Pink, Trans. Farad. Soc., 67, 513 (1971); D.B. Flockhart, L. McLouglin and R.C. Pink, J. Catalysis, 25, 305 (1972).
8. D.B. Flockhart, I.R. Leith and R.C. Pink, Trans. Farad. Soc., 65, 542 (1969).
9. H. Inoue, M. Izumi and E. Imoto, Bull. Chem. Soc. Japan, 47, 1712 (1974).
10. J.J. Rooney and R.C. Pink, Trans. Farad. Soc., 58, 1632 (1962).
11. P. Kovacic and C. Wu, J. Polymer Sci., 47, 45 (1960); P. Kovacic and A. Kyriakis, J. Am. Chem. Soc., 85, 454 (1963).
12. B.D. Flockhart, I.R. Leith and R.C. Pink, J. Catalysis, 9, 45 (1967).

Acknowledgements: We thank the Ontario Ministry of the Environment and the Donors of the Petroleum Research Fund administered by the American Chemical Society for partial support of this research.

(Received in USA 25 August 1981)